

TPI

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE

COMMONWEALTH INST.
ZOOLOGY LIBRARY

27 JAN 1953

AL Eu. 59
ARATE

ET DE SES FILIALES

PUBLIÉ PAR LES SOINS DES SECRÉTAIRES GÉNÉRAUX
R. DESCHIENS ET M. RIOU



SIÈGE DE LA SOCIÉTÉ : INSTITUT PASTEUR, PARIS

MASSON ET C^{IE}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS (VI^e)

Les BULLETINS DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE paraissent 6 fois par an, six semaines après chaque séance qui a lieu le 2^e mercredi du mois; à partir de l'année 1952, ils seront numérotés de 1 à 6.

PRIX DE L'ABONNEMENT POUR 1952 : France, Colonies, 2.200 fr.; Etranger \$ 8.
Belgique et Luxembourg : 400 fr. belges.

SOMMAIRE DU NUMÉRO 6

ORDRE DU JOUR DES SÉANCES	7
PRÉSENTATION D'OUVRAGES	7
CORRESPONDANCE	7
COMMUNICATIONS	7

- FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et SUREAU (P.). — Sur le traitement sulfoné de la lèpre. Devenir de la diaminodiphénylsulfoneacétysulfonamide (disulfone) administrée *per os* dans l'organisme. 7
- FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et SUREAU (P.). — Sur le traitement sulfoné de la lèpre. Devenir de la phénylpropyldiaminodiphénylsulfone, sulfone disubstituée administrée *per os* dans l'organisme. 7
- NOURY (M.). — Recherches comparatives sur la diffusion de rickettsies sur le cobaye 7
- BAUGE (M.). — Variole sans éruption décelée par l'hémogramme 7
- SICÉ (A.). — Réactions post-vaccinales chez un enfant du premier âge 7
- LE GAC (P.). — Considérations sur le rôle du facteur hygrométrique dans l'étiologie du pian en Oubangui-Chari (A. E. F.) 7
- LE GAC (P.). — Un cas de pian rebelle au bismuth, au mercure et à la pénicilline, ayant guéri à la suite d'un traitement à l'huile de Chaulmoogra. 7
- BRUMPT (L. C.). — Les gamontes des plasmodium humains *P. vivax* et *P. falciparum* 7
- COUDERT (J.) et CHASTEL (C.). — Note sur la morphologie du *Plasmodium berghei* Vincke et Lips observé au microscope en contraste de phase 7
- BURNOD (M.). — A propos d'un foyer isolé de bilharziose intestinale à Madagascar 7
- LE GAC (P.). — Contribution à l'étude des acariens des genres *Thrombicula schongastia* et *Schongastiella* recueillis sur les rongeurs de l'Oubangui-Chari (A. E. F.) 7

MÉMOIRES

- MONTÉL (M. L. R.). — Lèpres nerveuses pures dermatologiquement asymptomatiques. Lèpres minimales, précession des lésions nerveuses sur les symptômes cutanés 74
- FLOCH (H.). — Quelques remarques sur la sulfonothérapie dans la lèpre 75
- GIROUD (P.) et GAILLARD (J. A.). — Peut-on différencier les divers types de rickettsies par simple inoculation à l'animal et dans l'œuf? 76
- COPIN (R.), JAME (P.) et MARTIN (J. R.). — Emploi de la flavoquine dans le traitement du paludisme. 76
- SCHNEIDER (J.), MONTÉZIN (G.) et BIHEU (Mlle O.). — *Pl. berghei* et recherche de médicaments antipaludiques 77
- COSAR (C.). — Etude de l'activité amœbicide expérimentale du bis-(p. arsonophénylamino)-1,2-éthane (4.763 R. P.). 78
- SCHNEIDER (J.) et DUPOUX (R.). — Traitement de l'amibiase intestinale par le bis-(p. arsonophénylamino)-1,2-éthane (4.763 R. P.). Premiers résultats cliniques. 78
- FLOCH (H.). — Abscès du foie amibiens et abcès du foie microbiens 79
- TOULANT (P.) et BOITHIAS (R.). — Le segment antérieur de l'œil dans l'onchocercose. 81

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

BULLETIN DE LA SOCIÉTÉ
DE
PATHOLOGIE EXOTIQUE
ET DE SES FILIALES

SÉANCES DES 12 NOVEMBRE ET 10 DÉCEMBRE 1952

ORDRE DU JOUR DESSÉANCES

SÉANCE DU 12 NOVEMBRE 1952

PRÉSIDENCE DE M. L. LAUNOY

BRYGOO (E. R.). Contribution à l'étude des agglutinines naturelles pour le bacille de Whitmore. Les agglutinines spécifiques dans quelques cas de mélioïdose. — CAMAIN (R.). Schistosomiasés génitales féminines et masculines à *S. hæmatobium* observées en Afrique Occidentale Française. — CASILE (M.). Rupture apparemment spontanée de la rate quatorze mois après un traumatisme violent de l'hypochondre gauche. — DESCHIENS (R.) et MAUZÉ (J.). Compte rendu relatif à l'action de la cortisone dans l'éosinophilie tropicale et dans les éosinophilies parasitaires. — DJOURICHITCH (M.). Quelques caractéristiques de la grande épidémie de typhus survenue au cours du printemps et de l'été 1942 chez les réfugiés sur les bords de la Drina en Yougoslavie. — FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et SUREAU (P.). Sur le traitement sulfoné de la lèpre. Devenir de la diaminodiphénylsulfoneacétylsulfonamide administrées par la voie buccale dans l'organisme. Mode d'action. — GIROUD (P.), LE GAC (P.), GAILLARD (J. A.) et ROGER (F.). La toxoplasmosé maladie de l'adulte existe soit comme une affection fébrile, soit comme une affection exanthématique de type boutonneux. L'inoculation des toxoplasmes le prouve. — GIROUD (P.), GAILLARD (J. A.)

et ROGER (F.). La démonstration des mutants dans les rickettsioses et plus particulièrement pour l'agent étiologique de la fièvre boutonneuse, *Rickettsia conori*. — LOTTE (A. J.). Interprétation des résultats expérimentaux de la chimio-prophylaxie dans la maladie du sommeil à *T. gambiense*. — MURAZ (G.). Diagnostic de la trypanosomiase humaine : de l'utilité, exceptionnelle, et du danger de mort, exceptionnel, de la ponction sternale. — ROUBAUD (E.) et GHELELOVITCH (S.). Essai sur le pouvoir infectant naturel des *Glossina palpalis* de la région de Yaoundé (Cameroun français) (2^e note). — TRINCÃO (C.), GOUVEIA (E.), PARREIRA (F.) et FRANCO (A.). La dysprotidémie dans l'ankylostomiase. — VARGUES (R.) et RAFFI (A.). Intérêt de la fiché réticulo-endothéliale de Sandor dans le diagnostic, le pronostic et le contrôle thérapeutique du kala-azar infantile. — VAN OYE (E.). Répertoire et distribution géographique des *Salmonellæ* du Congo belge.

SÉANCE DU 10 DÉCEMBRE 1952

PRÉSIDENTENCE DE M. L. LAUNOY

Le Président annonce la présence, à la séance de ce jour, de :

M. le Docteur AUJOULAT, Secrétaire d'Etat à la France d'Outre-Mer.

M. GRIMALD, Gouverneur de l'Oubangui-Chari.

M. le Médecin Général JANSOTTE, Directeur du Service de Santé de la France d'Outre-Mer.

M. le Médecin-Général LE ROUZIC, Adjoint à M. le Directeur du Service de Santé de la France d'Outre-Mer.

Il remercie ces hautes personnalités de l'honneur que leur présence apporte aux débats de ce jour et leur adresse les remerciements de la Société.

BAYLET (R.). Considérations sur le traitement local de l'onchocercose en particulier par injection de notézine intrakystique. — BRYGOO (E. R.). Action *in vitro* de divers antibiotiques sur le bacille de Whitmore. — CECCALDI (J.), SAINT-ETIENNE (J.) et AUDÉBAUD (G.). Nouveau cas de rage observé à Brazzaville chez une fillette de 5 ans. — CHARMOT (G.), LE HENAND (F.) et GIUDICELLI (P.). La terramycine dans le traitement de la spirochétose dakaroise. — CORCOS (A.). Sur un cas de tétanos post-quinique. — DEZEST (G.). Les fièvres boutonneuses du Cameroun sont graves. — FLOCH (H.).

et SUREAU (P.). Le « pian-bois » en Guyane française. — HOLSTEIN (M.). Enquêtes sur l'onchocercose le long de la Volta Noire (1950). — LOTTE (A. J.). Historique du foyer de trypanosomiase de Nola. — MERLE (F.). La glossite épidémique saisonnière au Congo. — MORNET (P.). Carte de répartition des trypanosomes pathogènes des animaux domestiques en A. O. F. — RODHAIN (J.). La réceptivité de quelques roussettes africaines à *Plasmodium berghei* Vincke et Lips. — TRINCÃO (C.), GOUVEIA (E.), PARREIRA (F.) et FRANCO (A.). Les variations du cuivre et du zinc sanguins au cours des hypersidérémies provoquées dans l'anakylostomiase.

Projection d'un film : « Les sorciers de la forêt équatoriale française coopèrent à la médecine préventive ».

PRÉSENTATION D'OUVRAGES

E. ROUBAUD. — J'ai le plaisir de présenter à la Société et d'offrir à notre Bibliothèque la remarquable monographie que MM. HERVÉ FLOCH et EMILE ABONNENC ont consacrée aux Phlébotomes de la Guyane et des Antilles françaises et qui vient de paraître dans la « Faune de l'Union française », publiée par les soins de l'Office de la Recherche Scientifique Outre-mer.

Cette publication passe en revue de façon remarquablement détaillée et précise l'ensemble des espèces phlébotomiennes connues pour le continent Américain, soit près d'une centaine de formes, parmi lesquelles la Guyane et les Antilles françaises s'inscrivent, à l'heure présente, pour plus de quarante types spécifiques bien définis.

On mesurera les progrès accomplis dans l'Etude de cette faune locale de Diptères vulnérants, en songeant qu'il y a une dizaine d'années à peine on ne connaissait à peu près rien des Phlébotomes de la Guyane et des Antilles françaises.

Pour mettre sur pied cet important ouvrage MM. H. FLOCH et E. ABONNENC ont dû collecter et mesurer plus de 28.000 spécimens de Phlébotomes rien que pour la Guyane française et les comparer avec les espèces américaines déjà connues, de façon telle que l'ensemble représente une belle et précieuse monographie des Phlébotomes du Nouveau Monde.

MM. H. FLOCH et E. ABONNENC ont ainsi ouvert la voie de la meilleure manière, au progrès ultérieur des connaissances locales sur ces minuscules ennemis.

PRÉVOST-BARANCY (A.). — *Charles Nicolle*, Paris, 1950.

BRYGOO (E. R.). — *Notes sur la conférence internationale de la filariose et de l'éléphantiasis tenue à Tahiti du 21 août au 1^{er} septembre 1951*, Saigon, 1951.

VERDUN (P.) et MANDOUL (R.). — *Précis de parasitologie humaine. Parasites et maladies parasitaires*, Paris, 1951 (5^e édition revue par H. MANDOUL et R. MANDOUL).

BERNARD (Noël). — *De l'empire colonial à l'Union Française*, Paris, 1951.

LAVERGNE (V. de). — *La maladie infectieuse* (Microbes pathogènes, mécanismes et modalités de l'infection, applications au diagnostic et au traitement), Paris, 1951.

DESCHIENS (R.). — *Le problème sanitaire des bilharzioses dans les territoires de l'Union française* (Monographie V de la Société de Pathologie exotique), Paris, 1952.

VAUCEL (M.). — *Médecine tropicale*, Paris, 1952 (Collection médico-chirurgicale à révision annuelle).

SAUTET (J.). — *Le paludisme et la lutte antipaludique en Guadeloupe en 1951*, Basse-Terre, 1952.

DURTAIN (L.). — *Les grandes figures de la science française*, Paris, 1952.

MILLOT (J.). — *Biologie des races humaines*, Paris, 1952.

CORRESPONDANCE

E. ABONNENC et A. ISSARTE. — *A propos de la démographie de la Guyane Française. Structure de la population d'après le recensement de 1946* (Bull. Soc. Pathol. Exot., 1952, 45, n° 2, 261).

J. TISSEUIL. — De ce mémoire remarquable mérite d'être détachée page 266, 1952, une constatation qui, par elle-même, vaut un programme d'action : « Ces communes (Kourou, Sinnamary, Irracoubo) n'ont pas été; comme nous le verrons plus loin, affectées autant que les autres par le mouvement migratoire et le mouvement naturel y est favorable : taux des naissances 24 o/oo et taux des décès 16,6 o/oo (moyenne sur douze années) ».

De la connaissance que j'ai de la population de la route de Macouria à Kourou, l'état démographique doit y être également favorable. J'ai toujours été frappé dans ces communes par la vigueur

de cette population uniquement attachée à ses abattis, à ses cultures, à son élevage comportant de fort beaux bovins.

Le problème de la Guyane est démographique ; si l'ensemble de la population a été de tous temps en « régression naturelle », la population de ces communes de la route se maintient elle-même ; il en est ainsi parce qu'elle s'est tenue en dehors du mouvement migratoire, mais surtout qu'elle est restée attachée à sa terre assez fertile. Dans cette région, le paludisme y est infiniment moins grave que sur l'Approuague et l'Oyapoc.

En attendant que des projets d'immigration puissent être mis à exécution, ce travail d'ABONNENC et ISSARTE donne une indication majeure du sens dans lequel les efforts pour le développement de la Guyane doivent être tentés.

A l'effort sanitaire pour la protection de la population serait bien conjugué un effort parallèle pour le développement agricole et l'élevage et la protection des bovins notamment contre la piroplasmose si meurtrière. Des enquêtes bien conduites par ces auteurs aboutiraient à des règles d'hygiène pour la sécurité de ce développement.

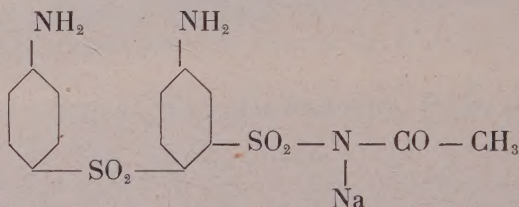
COMMUNICATIONS

**SUR LE TRAITEMENT SULFONÉ DE LA LÈPRE
DEVENIR DE LA DIAMINODIPHÉNYL-
SULFONEACÉTYLSULFONAMIDE (DISULFONE)
ADMINISTRÉE *PER OS* DANS L'ORGANISME**

Par HERVÉ FLOCH, ANDRÉ LECUILLER et PIERRE SUREAU (*)

LA PROMACETIN

La Promacétin est le sel de sodium de la 4-4' diaminodiphényl-sulfone-2 sulfone acétamide ; elle a la formule développée suivante :



Cette formule montre que la Promacétin quoique ayant la DDS comme noyau central n'est pas un dérivé de la sulfone-mère dans le sens où on l'entend habituellement, puisqu'il n'y a pas de substitution sur les fonctions amines.

Ce produit, peu utilisé jusqu'ici en thérapeutique antilépreuse, est caractérisé par sa faible toxicité (1) qui serait peut-être due au fait que la *sulfone-sulfonamide* ne se transforme pas en DDS dans l'organisme comme le font les sulfones disubstitués.

Les essais effectués par F. A. JOHANSEN et coll. (2) ont cependant montré que la Promacétin avait des propriétés antilépreuses. Nous avons déjà rapporté (3) ceux effectués au Sanatorio Colonia Nuestra Senora de las Mercedes par J. HERRERA en République Dominicaine avec ce produit et un autre voisin : la Propiosulfone.

Comme nous l'avons déjà fait pour les autres sulfones couramment employés en thérapeutique antilépreuse (4-5-6-7-8) nous avons cherché à élucider le mode d'action de la Promacétin en étudiant d'une part sa stabilité *in vitro* et d'autre part sa stabilité dans

(*) Séance du 9 avril 1952.

l'organisme par l'examen des résultats fournis par des dosages effectués dans le sang et l'urine de malades absorbant cette sulfone par la voie buccale.

STABILITÉ DE LA PROMACETIN « IN VITRO » EN MILIEU ACIDE

Nos essais ont porté sur des solutions de *Diaminodiphénylsulfoneacétylsulfonamide* en solution aqueuse (*).

En effectuant la réaction de Marshall sur ces solutions, directement d'une part et d'autre part après chauffage de une heure au bain-marie bouillant en milieu acide chlorhydrique, nous avons toujours trouvé le même résultat pour une même concentration en sulfone ce qui était d'ailleurs prévisible, la Promacétin ayant ses deux fonctions amines libres comme la DDS.

STABILITÉ DE LA PROMACETIN « IN VIVO »

Nous avons donc effectué des dosages dans le sang et l'urine de malades recevant 3 g. de Promacétin par jour par la bouche. Ces dosages ont été effectués avant et après hydrolyse et les résultats que nous avons obtenus exprimés en milligrammes de DDS pour 100 cm³ de sang ou d'urine sont reportés dans le tableau suivant où SH représente le taux de sulfone trouvé sans hydrolyse et H celui obtenu après hydrolyse.

Malades	Prises journalières	Matin				Après-midi			
		Sang		Urine		Sang		Urine	
		H	SH	H	SH	H	SH	H	SH
1	3 g.	3,6	3,6	192	192	3,8	3,8	128	128
2	3 g.	3,1	3,1	178	178	3,6	3,6	139	139
3	3 g.	2,5	2,5	302	302	3	3	218	218
4	3 g.	3,1	3,1	165	165	3,8	3,8	200	200
5	3 g.	1,7	1,7	114	114	1,3	1,3	105	105
6	3 g.	2,5	2,5	113	113	1,7	1,7	84	84

L'examen de ces chiffres montre que les résultats obtenus avant et après hydrolyse, aussi bien pour le sang que pour l'urine, sont

(*) La Diaminodiphénylsulfoneacétylsulfonamide pure a été fournie par la Maison PARKE et DAVIS par l'intermédiaire du Docteur SHARP que nous remercions.

identiques. La Promacétin passe donc vraisemblablement dans le sang et dans l'urine sans transformation.

L'administration quotidienne de 3 g. de Promacétin par la bouche permet d'obtenir une sulfonémie moyenne variable suivant les malades et oscillant entre 3 mg. 8 et 1 mg. 3 avec comme valeur moyenne 2 mg. 5 o/o.

Les variations pour un même malade sont faibles au cours de la journée et ne dépassent pas 0 mg. 8.

TOXICITÉ ET ACTIVITÉ DE LA PROMACÉTIN

La toxicité de la Promacétin comparée à celle des autres sulfones est faible. En effet les Docteurs SHARP et AUGÉ que nous remercions ont bien voulu nous donner des renseignements sur les recherches effectuées à la Section de Pharmacologie des Laboratoires de Recherches de la Maison PARKE et DAVIS au sujet de l'activité antimicrobienne et de la toxicité de la *sulfone-sulfonamide*.

D'après ces renseignements les concentrations bactériostatiques de différentes sulfones pour un bacille tuberculeux humain sont les suivantes en milligrammes pour 100 cm³ : Promin 106, Promizole 40, Diasone 80, Promacétin 40. L'activité de cette dernière est donc comparable à celle du Promizole mais elle est deux fois plus forte que celle de la Diasone, deux fois et demi plus forte que celle de la Promin ; par contre elle est 20 fois plus faible que celle de la DDS, le taux de *Diaminodiphénylsulfone* qui inhibe la multiplication du B. K. étant de 2 mg. 0/o si l'on en croit les travaux de RIST et de COTTET (9).

La souris supporte *per os* 20 g. d'acétosulfone par kilo de poids (en administration régulière dans le régime elle tolère 2 g. 5 o/o/kg.) alors que 0 g. 6 de DDS par kilo constitue une dose mortelle dans 50 o/o des cas d'après RIST et COTTET (10). La Promacétin est donc *per os* au minimum 33 fois moins toxique que la DDS.

La dose d'acétosulfone donnant une mortalité de 50 o/o chez la souris par différentes voies est la suivante : voie sous-cutanée : 3 g./kg., voie intraveineuse 2 g. 5/kg., voie intrapéritonéale 2 g. 5/kg. Nous pouvons comparer la toxicité de la Promacétin avec celle de la DDS en considérant le chiffre de 0 g. 50 de DDS par kilo, dose qui nous a donné 50 o/o de mortalité chez la souris (11) ; ainsi nous trouvons qu'introduite dans l'organisme par la voie sous-cutanée la Promacétin n'est que six fois moins toxique que la DDS.

Remarquons que la dose de Promacétin tolérée par la bouche est très supérieure à celle tolérée par la voie sous-cutanée contrairement à ce que nous avons observé avec la DDS (qui donne donc 50 o/o

de mortalité aux doses de 0 g. 6 par kilo par la bouche et 0 g. 5 par kilo par la voie sous-cutanée).

Il est recommandé pour étudier expérimentalement la toxicité des diverses sulfones de n'utiliser que la voie buccale en raison de la différence d'absorption de ces sulfones au niveau du tube digestif (10) mais il s'agit alors d'une toxicité plus apparente que réelle; comme la DDS et la Promacétin sont aussi peu solubles l'une que l'autre nos résultats semblent prouver, puisque la DDS est pratiquement totalement absorbée dans le tube digestif (12), que la Promacétin est éliminée en forte proportion dans les selles. La « tolérance » qu'on reconnaît à ce produit par la voie buccale ne serait bien qu'apparente... et coûteuse dans ces conditions.

Le seul fait d'avoir introduit une substitution sur un des noyaux benzéniques de la sulfone-mère a donc suffi pour provoquer ces diminutions d'activité et de toxicité, diminutions d'ailleurs en accord avec la théorie qui prévoit que « l'introduction de substituants dans le noyau doit diminuer l'activité par l'influence stérique, étant donné qu'ils seront toujours en ortho, soit par rapport au groupement aminé soit par rapport au groupement sulfoné » (10).

Il faut remarquer que dans la formule de la Promacétin le substituant est un groupe sulfonamide et qu'on a ainsi réuni en une seule, deux molécules ayant une activité bactériostatique propre (nous ne considérons pas seulement ici évidemment, l'action sur les bacilles acido-résistants) avec obtention d'un corps ayant une toxicité franchement plus faible que celle de la sulfone-mère... mais aussi une activité nettement diminuée.

Il est très vraisemblable que la Promacétin agit par sa molécule entière.

En effet, tout au plus, le groupe acétyl pourrait-il être enlevé du groupe sulfonamide dans l'organisme, la liaison noyau benzène-groupe sulfonyle étant très stable. Mais dans ce cas une fonction amine serait créée et on devrait trouver une différence d'intensité de coloration par la réaction de MARSHALL selon que celle-ci serait effectuée avant ou après hydrolyse. Or ce n'est le cas ni *in vitro* ni *in vivo*.

Nous avons cherché à voir également s'il y avait une variation de la toxicité de la Promacétin lorsqu'on la chauffe en milieu acide, variation que l'on devrait déceler s'il y avait transformation en DDS.

Pour cela d'une part nous avons injecté à des souris 50 mg. de Promacétin pure en suspension, d'autre part à un autre lot de souris nous avons injecté 50 mg. de Promacétin traitée de la façon suivante: la Promacétin en solution dans l'acide chlorhydrique normal est chauffée au bain-marie bouillant pendant 1 heure. Au bout de ce temps la solution est évaporée à sec pour chasser l'acide chlorhy-

drique et le produit sec est remis en suspension. 50 mg. de sulfone-sulfonamide par souris de 20 g. correspondent à la dose de 2 g. 5/kg., dose limite supportée par la voie sous-cutanée, ce que nous avons confirmé.

Dans les deux cas les souris ont très bien supporté l'injection. Si la Promacétin avait été transformée en DDS, même en partie, la dose injectée aurait été mortelle dans le deuxième cas.

Ceci confirme que la Promacétin n'est pas transformée en DDS par hydrolyse ce qui paraissait théoriquement vraisemblable nous l'avons vu plus haut ; en conséquence on peut y voir un argument de plus en faveur de son action par sa molécule entière *in vivo*.

*
* *

La Promacétin, sulfone de faible toxicité, mais ayant une activité *in vitro* 20 fois inférieure à celle de la DDS permet d'obtenir à la dose de 3 g. par jour *per os* une sulfonémie assez élevée de l'ordre de 2 mg. 5 o/o et variant peu au cours de la journée. Si l'activité *in vivo* est comparable à l'activité *in vitro*, 2 mg. 5 o/o de Promacétin correspondent donc à 0 mg. 12 o/o de DDS ; or nous obtenons à l'aide de 200 mg. de sulfone-mère par la voie buccale une concentration sanguine moyenne de 0 mg. 60 o/o environ en DDS.

Dans ces conditions, c'est plutôt que l'inverse, l'intérêt pratique de la DDS par rapport à celui de la Promacétin qui ressort.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SHARP M. D. (E. A.), and PAYNE M. D. (E. H.). — The presents status of the sulfones in therapy. *International Journal of Leprosy*, april-june 1948, 16, n° 2.
- (2) JOHANSEN (F. A.), ERIKSON (PAUL), WALCOTT (ROLLA R.), MEYER (W. H.), GRAY (HERMAN H.), PRÉJEAN (B. M.), and ROSS (Sister HILARY). — Promacétin in the treatment of leprosy. *Public Health Report.*, February 17-1950, 65, n° 7, 195-207.
- (3) FLOCH (H.). — Rapport du directeur de l'I. P. de la Guyane française sur sa participation à la XIII^e Conférence Sanitaire Panaméricaine de Ciudad Trujillo. Septembre octobre 1950.
- (4) FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (I) Comment agit la Succinyl-diaminodiphénylsulfone (sulfone monosubstituée) administrée par voie intraveineuse. *Publ. n° 224 de l'I. P. de la Guyane*, 15 février 1951.
- (5) FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (II) Comment agit la Promin (sulfone disubstituée) administrée par la voie veineuse. *Publ. n° 225 de l'I. P. de la Guyane*, 25 février 1951.

- (6) FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (III) Comment agit la Diaminodiphénylsulfone (sulfone-mère) administrée par les voies buccale et intramusculaire. *Publ. n° 226 de l'I. P. de la Guyane*, 10 mars 1951.
- (7) FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (IV) Comment agit la Succinyldiaminodiphénylsulfone (sulfone monosubstituée) administrée par la voie buccale. *Publ. n° 227 de l'I. P. de la Guyane*, 20 mars 1951.
- (8) FLOCH (H.), LECUILLER (A.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (V) Comment agit l'aminohydroxyéthylaminodiphénylsulfone (sulfone monosubstituée) administrée par la voie buccale. *Publ. n° 233 de l'I. P. de la Guyane*, juillet 1951.
- (9) RIST (N.) et COTTET (J.). — Les sulfones en thérapeutique. *La Presse médicale*, août 1949, n° 82, 13.
- (10) COTTET (J.), RIST (N.), LIBERMANN (D.), PERDIGON (E.), MOYEUX (M.). — Pharmacodynamie des sulfones. *Thérapie*, 1951 ; 6, n° 4 bis.
- (11) FLOCH (H.) et DESTOMBES (P.). — Traitement de la lèpre par les associations sulfonées. *Publication n° 214 de l'I. P. de la Guyane*, 25 septembre 1950.
- (12) FLOCH (H.) et LECUILLER (A.). — Peut-on considérer une posologie-retard de la Diaminodiphénylsulfone administrée par la voie buccale dans le traitement de la lèpre. *Publ. n° 237 de l'I. P. de la Guyane*, août 1951.

**SUR LE TRAITEMENT SULFONÉ DE LA LÈPRE.
DEVENIR DE LA PHÉNYLPROPYLDIAMINODIPHÉNYL-
SULFONE, SULFONE DISUBSTITUÉE
ADMINISTRÉE PER OS DANS L'ORGANISME**

PAR HÉRVÉ FLOCH, ANDRÉ LECUILLER et PIERRE SUREAU (*)

Nous avons précédemment étudié le mode d'action de différentes sulfones : 1.500 F (sulfone monosubstituée) administrée par la voie intraveineuse (1) et par la voie buccale (4), Promin (sulfone disubstituée) administrée par la voie intraveineuse (2), Diaminodiphénylsulfone (sulfone-mère) administrée par les voies buccale et intramusculaire (3), 1.087 MM (sulfone monosubstituée) administrée par la voie buccale (5).

Au cours de l'étude sur le mode d'action du 1.500 F (4) nous avons rapidement comparé la stabilité dans l'organisme du 1.500 F et celle de la Phénylpropyldiaminodiphénylsulfone (**) et nous disions alors : « Si nous comparons les résultats que nous rapportons aujourd'hui à ceux obtenus chez des malades prenant du Phénylpropyldiaminodiphénylsulfonetétrasulfonate de soude (Cimé-

(*) Séance du 9 avril 1952.

(**) Sulphétrone de Burroughs Welcome ou Cimédone de Spécia.

done Spécia), *per os* aussi, nous voyons que la quantité de produit décomposé par l'organisme est bien plus élevée qu'avec le 1.500 F lorsqu'on utilise cette sulfone disubstituée ».

*
*
*

Nous avons, depuis, effectué un certain nombre de dosages de sulfone dans le sang et les urines des malades traités par la Phénylpropylsulfone et les résultats que nous avons enregistrés n'ont fait que confirmer ceux que nous avons déjà obtenus.

Les dosages ont été effectués comme nous le faisons d'ordinaire, d'une part sans hydrolyse, vingt minutes exactement après addition d'acide trichloracétique à 15 o/o, d'autre part après une hydrolyse de une heure en milieu acide chlorhydrique, la lecture des résultats étant faite à l'électrophotomètre de MEUNIER étalonné d'après une solution de Phénylpropylsulfone pure (*).

Nous avons effectué nos examens chez des lépreux prenant 3 g. de Cimédone par jour, sauf chez un enfant qui ne prenait que 1 g. (correspondance d'après le poids corporel, de la dose de 3 g. quotidiens chez l'adulte). Les résultats sont exprimés dans le tableau suivant en milligrammes de Phénylpropylsulfone pour 100 cm³ de sang ou d'urine. Dans ce tableau, H. représente le taux de sulfone obtenu après hydrolyse, SH celui obtenu sans hydrolyse.

TABLEAU I

Malades	Doses journalières	Sang				Urine			
		Matin		Après-midi		Matin		Après-midi	
		H	SH	H	SH	H	SH	H	SH
Malade 1 .	3 g.	3,8	3,2	2,2	2,2	42	30,5	40	27,5
Malade 2 .	3 g.	1,8	1,8	1,2	1,2	79,2	68,8	56,7	43,8
Moyenne .		2,3	2	1,7	1,7	60,6	49,6	48,5	55,6
Malade 3 .	1 g.	1,9	1,5	1,3	1	18,1	12,4	17,8	9,8

L'examen de ces chiffres (chacun d'entre eux étant la moyenne de 3 dosages) montre que l'administration de 3 g. par jour de Cimédone permet d'obtenir une sulfonémie moyenne de 2 mg. pour 100 cm³. Chez l'enfant que nous avons traité l'administration de 1 g. par jour de la même sulfone a donné des résultats sensiblement voisins.

(*) Nous remercions la Maison Spécia qui a bien voulu nous adresser ce produit.

Si nous considérons maintenant les résultats des dosages effectués avant et après hydrolyse nous voyons qu'ils ne sont pas les mêmes dans le sang et dans l'urine ; en outre une forte proportion de la sulfone disubstituée absorbée se retrouve intacte dans les selles.

a) *Dosages dans le sang.* — Pour les malades absorbant 3 g. par jour de Phénylpropylsulfone, nous voyons que dans trois cas sur quatre, nous trouvons les mêmes résultats avant et après hydrolyse. Dans le quatrième cas le rapport H/SH est égal à 1,18. Nous en concluons que la Phénylpropylsulfone se retrouve dans le sang complètement ou en grande partie transformée en DDS et évaluons à 25 o/o environ la proportion de sulfone disubstituée dans le mélange de notre quatrième cas.

Le chiffre de 2 mg. o/o de sulfonémie moyenne exprime le taux sanguin en Phénylpropylsulfone. Or celle-ci étant — nous l'avons dit — transformée totalement, ou presque, en DDS, le taux sanguin doit être exprimé surtout en DDS et devient alors 0 mg. 6 o/o en nous rapportant à nos courbes d'étalonnage du colorimètre.

L'absorption de 3 g. de Cimédone par jour permet donc, selon nous, d'obtenir une sulfonémie moyenne de 0 mg. 6 o/o en Diaminodiphénylsulfone ; c'est ce que nous obtenons avec des prises journalières de 200 mg. de Sulfone-mère (*).

b) *Dosages dans l'urine.* — Contrairement à ce qui se produit pour le sang nous ne constatons pas dans les urines le même chiffre avant et après hydrolyse : une partie de la sulfone éliminée ne se trouve donc pas ici sous forme de sulfone-mère ; lorsque l'on donne la DDS par la voie buccale, elle se retrouve dans l'urine en partie sous une forme conjuguée mais dans des proportions variant assez nettement » (3).

c) *Dosages dans les selles.* — Il nous a paru intéressant de rechercher quelle était la quantité de Cimédone éliminée par les selles. Les dosages que nous avons effectués nous ont donné les résultats suivants :

TABLEAU II

Elimination de la Phénylpropylsulfone par les selles.

Quantité absorbée quotidiennement	Pourcentage dans les selles en mg.	Proportion de sulfone éliminée
1 g.	285	30 o/o
1 g.	315	32 o/o
3 g.	820	35 o/o
3 g.	1.100	50 o/o

(*) Disulone de Théraplix.

Les chiffres donnés par différents auteurs concernant la Sulphétrone (= Cimédone) non absorbée sont très variables. M. SMITH (6) indique jusqu'à 85 o/o. Sister HILARY ROSS (7) sans donner de pourcentage d'élimination a trouvé comme teneur des selles des chiffres comparables aux nôtres et estime à 50 o/o de la quantité de Sulphétrone ingérée, la proportion qui est éliminée.

D'autre part selon BURROUGHS WELCOME and Co (8) :

« Administered orally, Sulphetrone is absorbed chiefly from the small intestine ; initially only about 50 per cent of the ingested drug is absorbed but on continued administration this proportion gradually increases until up to 75 per cent of the amount given may be absorbed ».

Nos dosages nous permettent de confirmer cette modification favorable dans l'absorption de la Phénylpropylsulfone administrée *per os* avec la durée du traitement, en effet notre dernier malade qui éliminait par ses selles 50 o/o de la dose absorbée n'était au moment du dosage que depuis quelques semaines au traitement par la Cimédone tandis que les autres l'étaient depuis un an et demi ; l'élimination par les selles chez ces derniers était de 30 à 35 o/o ce qui correspond à une absorption de 65 à 70 o/o.

On peut donc dire que la proportion de Cimédone non absorbée est variable mais qu'elle est toujours importante, pouvant atteindre et même dépasser 50 o/o, surtout au début du traitement.

*
* *

En définitive, les résultats des dosages que nous avons effectués font ressortir, d'une part, que dans l'organisme la Phénylpropylsulfone est transformée en très forte proportion en DDS et agit donc sous cette forme que l'on sait active, d'autre part, qu'il faut une administration quotidienne de 3 g. de Cimédone par la bouche pour obtenir une sulfonémie équivalente à celle que donne l'administration de 200 mg. de DDS par jour.

Cette sulfonémie faible par rapport à la quantité de produit ingéré s'explique, au moins en partie, par la faible proportion de Phénylpropylsulfone absorbée.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (I) Comment agit la Succinyl-diaminodiphénylsulfone (sulfone monosubstituée) administrée par la voie intraveineuse. *Publ. n° 224 de l'I. P. de la Guyane*, février 1951.

- (2) FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (II) Comment agit la Promin (sulfone disubstituée) administrée par la voie intraveineuse. *Publ. n° 225 de l'I. P. de la Guyane*, février 1951.
- (3) FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (III) Comment agit la Diaminodiphényl-sulfone (sulfone-mère) administrée par les voies buccale et intramusculaire. *Publ. n° 226 de l'I. P. de la Guyane*, mars 1951.
- (4) FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (IV) Comment agit la Succinyldiaminodiphénylsulfone (sulfone monosubstituée) administrée par la voie buccale. *Publ. n° 227 de l'I. P. de la Guyane*, mars 1951.
- (5) FLOCH (H.) et LECUILLER (A.). — Mode d'action des sulfones dans la lèpre. (V) Comment agit l'aminohydroxyéthylaminodiphénylsulfone (sulfone monosubstituée) administrée par la voie buccale. *Publ. n° 233 de l'I. P. de la Guyane*, juillet 1951.
- (6) SMITH (M.). — A Pharmacological Study of three Sulphones. *Leprosy Review*, 20, n° 3, July 1949, p. 81.
- (7) ROSS (Sister HILARY). — Studies of the absorption, excretion and distribution in the body of the sulfones used in the treatment of Leprosy *International Journal of Leprosy*, 18, n° 3, juin-septembre 1950.
- (8) BURROUGHS WELCOME and Co. — « Sulphetrone », Leaflet, London, England.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

RECHERCHES COMPARATIVES SUR LA DIFFUSION DES RICKETTSIES SUR LE COBAYE

Par MICHEL NOURY (*)

Dans une communication antérieure (1) nous avons mis en évidence la rapidité de diffusion des rickettsies du typhus murin chez le cobaye. Lors de ces expériences nous avons constaté que la généralisation de l'infection apparaissait après quelques minutes, dès le début de l'incubation.

Poursuivant cette étude, en la faisant porter cette fois sur les virus du typhus épidémique (**) et de la fièvre boutonneuse, nous avons cherché à préciser comparativement les modalités de leur développement dans l'organisme du cobaye. Ces recherches complémentaires ont été faites dans les mêmes conditions que pour le

(*) Séance du 11 juin 1952.

(**) Le docteur H. SPARROW ayant bien voulu mettre à notre disposition la souche de typhus historique de C. NICOLLE, nous lui adressons ici tous nos remerciements.

typhus murin et suivant la technique que nous rappelons brièvement : Après avoir inoculé le virus (émulsion de cerveau ou de rate pour le typhus historique, mélange de rate, vaginales, surrénales pour la fièvre boutonneuse) on prélève à intervalles de temps variés le sang (3 cm³ ponction cardiaque) ou le cerveau du cobaye infecté, que l'on inocule par voie péritonéale à de nouveaux cobayes ; les prélèvements ainsi effectués pendant la période d'incubation étant échelonnés de 10 minutes à 48 heures pour la fièvre boutonneuse, de 10 minutes à 4 jours pour le typhus historique.

Nous rapportons dans la présente note les résultats obtenus.

I. — TYPHUS ÉPIDÉMIQUE

Dans un premier groupe portant sur 20 cobayes dont 13 inoculés avec le sang et 7 avec le cerveau prélevés pendant un laps de temps s'étendant de 10 minutes à 48 heures, le virus recherché n'a pu être mis en évidence. Les cobayes sont restés indemnes de toute infection.

Par contre, dans le second groupe comprenant 2 lots de 5 cobayes inoculés avec des prélèvements de sang (3) ou de cerveau (2) effectués les troisième et quatrième jours au cours de l'incubation, les résultats ont été le plus souvent positifs, 7 cobayes ayant fait un typhus fébrile comme les témoins. Les 3 autres (2 passages sang 3 jours et 1 passage cerveau 4 jours) n'ayant fait aucune réaction, n'avaient pas d'immunité à l'épreuve.

II. — FIÈVRE BOUTONNEUSE

L'expérience a porté sur un plus petit nombre de cobayes étant donné la difficulté de la conservation de la souche au laboratoire.

Sur 10 cobayes inoculés uniquement avec des prélèvements de sang d'après le tableau suivant :

Temps	Nombre de cobayes	Résultats positifs
10 minutes	4	1
1 heure	1	0
6 »	2	1
24 »	2	1
48 »	1	1

Quatre ont présenté des signes d'infection avec fièvre et vaginalite.

Il convient même de signaler que le cobaye positif dont le sang avait été prélevé après 10 minutes a permis de sauver le virus, les témoins n'ayant pas présenté de vaginalite.

CONCLUSION

L'ensemble des faits que nous avons observés au cours de ces expériences échelonnées sur plusieurs mois, constitue de nouveaux arguments en faveur de l'individualité de chaque virus exanthématique. Les résultats obtenus avec la fièvre boutonneuse, si on les compare à ceux du typhus murin où, dans la grande majorité des cas, l'infection chez le cobaye est réalisée après quelques minutes, sont sensiblement superposables, compte tenu de la fréquence des réactions négatives notées au cours de l'entretien du virus.

Par contre, en ce qui concerne le typhus historique, la réponse des cobayes s'est toujours montrée négative dans les premières heures de l'incubation, le virus n'étant décelé dans le sang, d'une façon intermittente, qu'à partir du 3^e ou 4^e jour (2/3) des cas), quel que soit le mode de passage (cerveau ou rate) de la souche. Ces résultats sont en accord avec ceux observés par Nicolle et ses collaborateurs, et par d'autres auteurs.

La différence importante de diffusion de deux virus de proche parenté (murin et historique) ainsi constatée expérimentalement, permet encore d'insister sur les caractères qui les séparent. Si l'inégalité d'apparition et de culture des rickettsies dans le système vasculaire du cobaye est capable de faire comprendre, comme nous l'avons signalé, la fréquence particulière des contaminations de laboratoire au cours des manipulations du typhus murin, elle paraît susceptible en outre de contribuer à expliquer l'évolution neurotrope prédominante du typhus épidémique.

(Institut Pasteur du Maroc).

BIBLIOGRAPHIE

(1) NOURY (M.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1951, 445, 643.

VARIOLE SANS ÉRUPTION DÉCELÉE PAR L'HÉMOGRAMME

Par M. BAUGÉ

Au cours d'une épidémie de variole qui sévit au Nord Viet Nam d'octobre 1951 à avril 1952, nous avons pu observer à l'hôpital 62 cas de cette maladie ; pour tous les malades nous avons systématiquement étudié l'hémogramme et le granulogramme selon BENDA ; nous pensons avoir montré l'intérêt diagnostique et pronostique de ces examens.

De ce travail nous extrayons l'observation suivante :

Le nommé BAN THAI H..., partisan Man, supplétif, asiatique d'une vingtaine d'années entre dans le service, adressé par le médecin de son unité le 30 mars 1952 pour accès palustre avec 40°3.

A son entrée dans le service, la température est redescendue à 39° et l'examen clinique est effectivement en faveur d'un accès palustre. Un traitement quinique est institué. Toutefois, les étalements et gouttes épaisses des 30 et 31 mars ne permettent pas de déceler d'hématozoaire. La température remonte à 40°, s'y maintient trois jours, puis redescend en lysis du 1 au 3 avril jusqu'à la normale. Le 3 avril le malade présente l'hémogramme suivant :

Taux d'hémoglobine : 65 o/o.

Erythrocytes : 2 400.000. Leucocytes : 16.000.

Granulocytes neutrophiles .	64 o/o	soit en nombre absolu : 10.240
Granulocytes éosinophiles .	0 »	» 0
Granulocytes basophile .	0 »	» 0
Grands lymphocytes .	5 »	» 800
Moyens lymphocytes .	0 »	» 0
Petits lymphocytes .	3 »	» 480
Monocytes .	6 »	» 960
Proplasmocytes .	4 »	» 640
Plasmocytes .	9 »	» 1.440
Myéloblastes .	1 »	» 160
Promyélocytes .	6 »	» 960
Myélocytes neutrophiles .	2 »	» 320

Normoblastes : 2 à 4 o/o pour cent éléments blancs.

Cellules myéloïdes et normoblastes signent l'hémogramme de variole selon l'opinion classique de P. E. WEIL. Et comme dans tous les cas que nous avons observés il existe, en plus, des plasmocytes. Ayant vu dans certains cas un hémogramme analogue précéder de 24 à 48 heures l'apparition de l'exanthème variolique, nous pensons qu'il en sera de même ici. Contrairement à notre attente, le malade ne présente pas le lendemain, ou les jours suivants, d'exanthème, d'érythème ou d'autres signes cliniques.

Le 5 avril, l'hémogramme est toujours caractéristique et correspond à une formule de guérison :

Taux d'hémoglobine : 65 o/o.

Erythrocytes : 2.800.000. Leucocytes : 16.000.

Granulocytes neutrophiles .	52 o/o	soit en nombre absolu :	8.320
Granulocytes éosinophiles ..	6 »	»	960
Granulocytes basophiles .	1 »	»	160
Grands lymphocytes. . .	12 »	»	1.920
Moyens lymphocytes. . .	5 »	»	800
Petits lymphocytes . . .	10 »	»	1.600
Monocytes.	9 »	»	1.440
Myélocytes neutrophiles. .	2 »	»	320
Métamyélocytes neutrophiles	2 »	»	320
Plasmocytes	1 »	»	160

Enfin, 3 normoblastes (basophiles) pour 100 éléments blancs.

Quelques jours après, la formule sanguine est normale.

En résumé, cet homme de vingt ans a présenté une pyrexie de quatre à cinq jours sans exanthème ni énanthème ; l'hémogramme était caractéristique de la variole dont il existait alors une épidémie.

Nous avons pensé que cette observation présentait un intérêt clinique, hématologique et enfin épidémiologique.

La courbe thermique de ce sujet est superposable à celle qu'ont présenté tous les malades atteints de variole que nous avons pu observer avant l'apparition de l'éruption. Schématiquement cette courbe présente une ascension à 39-40° pendant un ou deux jours ; puis une chute de la température en un ou deux jours, l'éruption apparaissant lors de cette défervescence. La fièvre reprend alors et dure une semaine dans les cas bénins ; elle persiste et s'élève dans les cas mortels ; c'est au moment du premier clocher thermique que le sang présente ses modifications caractéristiques.

Des cas de variole très atténués ont été décrits chez des sujets contacts par CHALKE (1931), CONYBEARE (1939), BOWE (1942), NAPIER et INSH (1942). En plus de la réaction fébrile, de la céphalée et de la lombalgie, l'exanthème se réduit à quelques papules, voire à de simples macules transitoires. BOWE rapporte même trois cas de réactions fébriles de 1 à 4 jours, sans éruption chez des sujets contacts et non vaccinés. Ces publications ne mentionnent malheureusement pas d'examen hématologique, alors que, dans notre observation, il constitue l'argument majeur en faveur d'une manifestation atypique de variole.

L'association de cellules myélocytaires, de plasmocytes et de normoblastes nous semblent constituer les trois signes constants et caractéristiques de l'hémogramme varioleux. Il nous est arrivé

de porter le diagnostic de variole avant l'éruption dans le cas suivant :

Un malade entre le 5 février à l'hôpital pour hyperthermie à 40°. La température tombe le 7 février tandis que l'hémogramme indique 4 o/o de cellules myéloïdes, 2 o/o de plasmocytes et 2 o/o de normoblastes basophiles. Ces proportions augmentent le lendemain où apparaissent, dans la soirée, quelques macules ; le 9 l'éruption est typique.

De même, pour tous nos malades, l'examen hématologique semble posséder des indications pronostiques ; dans les varioles mortelles, en effet, nous voyons croître le taux des cellules plasmocytaires et myéloïdes parallèlement à celui des granulocytes neutrophiles à granulations toxiques (G + de BENDA et URQUIA) et de l'hyperleucocytose. Au contraire, dans une variole bénigne, cellules plasmocytaires, granulocytes G + et hyperleucocytose diminuent et finalement disparaissent.

Dans notre observation nous avons pu éliminer l'hypothèse d'une réaction vaccinale, la vaccination systématique ayant été faite à l'admission, alors que le malade était déjà fébrile. Il présentait d'ailleurs une réaction d'immunité. Quelle que soit l'intensité de la réaction vaccinale, nous n'avons jamais, chez plus de 2.000 sujets observés en deux ans, noté une telle modification de l'hémogramme. L'hématologie doit donc permettre de distinguer une variole fruste d'une réaction vaccinale. Or ce diagnostic se pose souvent chez les sujets contacts soumis à la quarantaine et présentant un accès fébrile.

Du point de vue épidémiologique, ces varioles frustes qui semblent survenir sur un terrain partiellement immunisé ont un intérêt non négligeable ; il est difficile de prouver qu'un varioleux avant l'éruption puisse être contagieux ; nous savons cependant d'après les expériences de LEVADITI sur le singe que le virus existe dans le sang à la fin de l'incubation ; s'il était possible que le virus fût disséminé par l'homme avant l'éruption ou dans des formes frustes, abortives, voire non éruptives, nous aurons peut-être l'explication de certains cas mystérieux de contamination.

En résumé, bien que l'absence d'inoculation à l'animal et d'isolement du virus ne nous permette pas d'affirmer le diagnostic de variole dans notre observation, nous pensons que la notion épidémique, la clinique et l'hématologie nous autorisent l'hypothèse de variole sans éruption.

Hôpital de Hongay,
(Nord Vietnam).

BIBLIOGRAPHIE

BAUGÉ. — L'hémogramme de la variole. *Le sang*, 1952.

CHALKE (H. O.). — *Lancet*, 1931, 578.

CONYBEARE (E. D.). — *Lancet*, 1939, 813.

BOWE (J. C.). — *Lancet*, 1942, 38.

NAPIER (W.) et INSH (A. M.). — Febrile reactions among smallpox contacts. *Lancet*, 1942, 2, 483-484.

RÉACTIONS POST-VACCINALES CHEZ UN ENFANT
DU PREMIER AGE

Par ADOLPHE SICÉ (*)

Cette observation concerne un enfant, âgé actuellement de 3 ans et demi, né au Libéria le 23 septembre 1948, de parents européens tous deux en parfaite santé, n'ayant contracté aucune maladie endémique ou épidémique au cours de leur séjour. Il est né à terme dans de bonnes conditions, normalement constitué, mais après un travail de 13 heures et demie; la mère primipare était âgée de 27 ans. Poids : 3 kg. 500. Nourri par sa mère, il a une croissance régulière et pèse 6 kg. 200, quand le 14 décembre 1948 il est mis à l'allaitement artificiel.

Le 16 janvier, épisode fébrile de courte durée, 39°5 qui coïncide avec de la constipation et une toux légère. La fièvre cède rapidement. Néanmoins la constipation persiste, avec tendance aux vomissements, malgré les purées de légumes et de fruits qui lui sont prescrites. L'ascension de la courbe de poids est normale.

Le 14 mars, il est vacciné contre la variole, avec un vaccin périmé. Insuccès.

Le 24 mars, seconde vaccination contre la variole : le vaccin périmé n'évolue pas. Il lui est, en outre, injecté 1 cm³ d'un vaccin triple associé — diphtérie, tétanos, coqueluche. Il a exactement 6 mois. On ne constate aucune réaction.

Le 12 avril, soit 19 jours plus tard, surviennent des vomissements, de deux à trois heures après les repas. L'enfant a perdu son appétit. On lui prescrit une demi-cuillerée à café 3 fois par jour, de phénobarbital.

Le 7 avril, troisième tentative de vaccination contre la variole, avec un vaccin périmé.

Le 15 avril, soit 22 jours après la vaccination mixte, au début de

(*) Séance du 11 juin 1952.

l'après-midi, la tête de l'enfant fléchit brusquement sur le thorax, des contractions se montrent aux mains et aux pieds puis apparaissent des convulsions généralisées, les globes oculaires sont réversés, la salive coule de la bouche, la respiration est diminuée, les téguments sont frais et moites. Puis tout rentre dans l'ordre après un sommeil de courte durée. La température ne dépasse pas 38°. L'enfant est hospitalisé.

La recherche des hématozoaires est négative. Les examens des selles et des urines ne donnent pas d'indications. L'étude de la formule sanguine révèle : gl. rouges, 4.460.000 ; hémoglobine, 91 o/o ; gl. blancs, 9.200, avec 58 o/o de polynucléaires, 38 o/o de lymphocytes, 4 o/o de monocytes. Le dosage du calcium du sang donne 9,1 mg. o/o.

L'examen radiographique du squelette fait songer à une atteinte possible de rachitisme, une spina bifida occulta de la région cervicale et peut-être une lésion de la 5^e cervicale.

Ces convulsions se reproduisent tous les deux jours, vers 14 heures ; parfois elles sont suivies de vomissements. Dans leur intervalle, le petit malade retrouve son comportement habituel et paraît normal. Il ne présente pas de fièvre et tous les examens répétés de laboratoire demeurent négatifs.

La description des crises observées à l'hôpital est la suivante : début toujours marqué par la chute de la tête sur le thorax, relâchement de toute la musculature, pleurs accompagnés de cris aigus, perçants, convulsions toniques puis cloniques, globes oculaires réversés, peau fraîche, pâle, moite. Sommeil succédant à la crise.

Le traitement appliqué est à base de viostérol — 3 gouttes deux fois par jour —, de vitamine C — 4 gouttes par jour —, de lactate de calcium — 1 tablette deux fois par jour —, d'élixir de phénobarbital — 3 cm³ deux fois par jour.

L'enfant quitte l'hôpital le 23 avril, avec le diagnostic de tétanie. Poids : 8 kg.

Percée des incisives inférieures le 1^{er} mai.

Le 12 mai, quatrième tentative de vaccination contre la variole, dont l'échec entraîne le 19 mai une cinquième tentative, suivie cette fois d'une réaction vaccinoïde, note l'observation.

Le 20 mai, les convulsions réapparaissent avec les mêmes caractères auxquels viendront s'ajouter du prurit de la région cervicale postérieure et rétro-auriculaire puis, le 1^{er} juin, une éruption de macules, légèrement surélevées, pâlisant sous la pression, de dimensions variables, larges et confluentes à la face, petites, punctiformes, au cou, sur le thorax et l'abdomen, elles sont rares aux extrémités. Pensant à une dermatite médicamenteuse, on supprime l'élixir de phénobarbital et la vitamine C.

Cette éruption disparaît au bout de deux jours.

Le 9 juin, se manifestent de la polyurie et de la pollakiurie. Outre les convulsions jusqu'ici observées, se produisent des manifestations avortées, caractérisées par la flexion brusque de la tête sur le thorax, les pleurs et les cris qui se font plus rauques; l'enfant reste assis, le tronc fortement fléchi en avant sans que soient décelées les contractions musculaires toniques et cloniques.

L'enfant s'alimente de moins en moins, son état général se fait moins bon, si bien que l'on décide de l'évacuer en Europe.

Je le vois à l'Institut Tropical Suisse de Bâle, le 10 novembre 1949. Agé de 14 mois, il est normalement constitué, sans aucun stigmate de dégénérescence, son teint est pâle, ses muqueuses décolorées, sa dentition est normale. Il se tient debout, mais ne marche pas. L'examen somatique ne révèle rien de suspect, sauf une sensibilité anormale de la nuque à la pression, une réponse un peu vive des réflexes tendineux. Pas de troubles de la sensibilité. Inappétence et constipation persistent.

Au dire des parents, la fréquence des crises, leurs caractères sont inchangés. Le sommeil est agité. Poids : 8 kg. 300. Les examens du sang ne montrent pas d'hématozoaires; aucun parasitisme intestinal; les urines ne sont pas albumineuses. La formule sanguine montre : gl. rouges : 4.330.000; hémoglobine : 79 o/o; index : 0,91; légère anisocytose. gl. blancs, 15.100, avec 31 o/o de polynucléaires, 64 o/o de lymphocytes, 3,5 o/o de monocytes, 1 o/o de basophiles, 0,5 o/o d'éosinophiles.

Il m'a été donné d'assister à des crises d'allure différente; dans une première éventualité, la crise convulsive se déroulait telle qu'elle avait été observée au Libéria : inflexion brusque de la tête sur le thorax, flaccidité des chairs, pleurs et cris aigus que l'on est impuissant à calmer, agitation de l'enfant qui se déplace d'un bout à l'autre de son lit, contractions des muscles des extrémités, aux mains, les pouces sont souvent pris en flexion sous les doigts, les contractions musculaires toniques sont assez rapidement remplacées par des contractions et décontractions successives, brusquées, les globes oculaires ne sont pas toujours réversibles, les téguments sont pâles, moites, frais, mais l'enfant ne bave pas et il n'y a aucun relâchement des sphincters. Pas de modification du rythme respiratoire. Accélération du rythme cardiaque. Les pupilles ne sont pas dilatées, les réflexes cornéens persistent.

Dans une seconde éventualité, inflexion de la tête (cette aura persistera, en s'atténuant certes, mais sera le dernier signe qui finira par céder). Le tronc s'infléchit fortement sur les membres inférieurs généralement croisés, les contractions musculaires sont plus toniques que cloniques immobilisant le corps, en hyperflexion,

celles des extrémités sont moins vives, les pleurs sont moins fréquents et surtout moins durables. Ces crises sont beaucoup plus fugaces. Les téguments pâlissent moins.

Les convulsions dont a souffert cet enfant me paraissent devoir être rattachées à un syndrome de tétanie provoqué par l'injection, alors qu'il avait 6 mois, du centimètre cube de vaccin triple associé, beaucoup moins que par les tentatives de vaccination contre la variole, avec un vaccin d'ailleurs périmé.

Le traitement a reposé sur l'administration de 2 g. par jour de bromure de potassium incorporé à une potion; d'huile de foie de morue; d'un composé de calcium et de fer; d'acide ascorbique; à raison de 5 mg. par jour. A mesure que s'espaçaient les crises et que se modifiait leur allure, cette médication a été remplacée par des prises de sirop de protoiodure de fer et par l'arsenic à faible dose, sous forme de liqueur de FOWLER. Vie au grand air. Aucun surmenage. Favoriser par tous les moyens le sommeil de l'enfant.

L'alimentation a été reprise progressivement avec du jus de viande, des laitages, des farines de blé et d'avoine, du poisson, des œufs, de la viande rouge, des fruits et des compotes de fruits, en particulier des pommes crues et râpées.

Les crises ont d'abord perdu de leur intensité, puis se sont espacées. Mais elles ont été longues à disparaître. Au cours du premier semestre 1951, il se produisait encore une ébauche fugace de la chute de la tête sur le thorax. La formule sanguine montrait en juillet 1951 : gl. rouges, 4.730.000; hémoglobine, 84 0/0; index, 0,89; gl. blancs, 12.100 avec 38 0/0 de polynucléaires; 56,5 0/0 de lymphocytes, 2,5 0/0 de monocytes, 1,5 0/0 d'éosinophiles, 1,5 0/0 de basophiles.

Je veux espérer que cet enfant ne gardera aucune suite fâcheuse de cet accident que je n'hésite pas à rattacher à l'irritation causée par le vaccin triple associé sur ses centres nerveux, alors qu'il avait 6 mois.

RÉSUMÉ

Un enfant, né à terme, de parents sains, ne présentant lui-même aucune tare, évoluant normalement, a été vacciné à l'âge de 6 mois contre la variole, avec un vaccin périmé. L'échec a déterminé la répétition de cette vaccination dix jours plus tard, en même temps que lui était faite une injection de 1 cm³ d'un vaccin triple associé — diphtérie, tétanos, coqueluche. Quatorze jours après cette vaccination est faite une troisième tentative de vaccination contre la variole, sans succès elle aussi. L'enfant présente pour la première fois, 20 jours après la vaccination triple associée, des crises convulsives, dont la répétition comme l'aggravation nécessiteront son renvoi en Europe. Ce syndrome de tétanie s'améliorera lentement pour ne disparaître totalement qu'après plus de 18 mois de soins.

**CONSIDÉRATIONS
SUR LE RÔLE DU FACTEUR HYGROMÉTRIQUE
DANS L'ÉTIOLOGIE DU PIAN
EN OUBANGUI-CHARI (A. E. F.)**

Par PAUL LE GAC (*)

Après avoir suscité, il y a une vingtaine d'années, des discussions animées sur ses rapports avec la syphilis, le pian avait cessé d'être à l'ordre du jour ; la Conférence de Bangkok organisée par l'O. M. S. vient de lui donner un regain d'actualité en envisageant une campagne de prophylaxie étendue à tous les territoires où sévit cette affection, dont la clinique et l'agent pathogène en sont bien connus, alors que les raisons de sa distribution géographique sont encore assez obscures.

C'est l'influence des facteurs météorologiques dans cette distribution que nous avons essayé d'éclaircir ici dans les limites de l'Oubangui-Chari.

Tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître que le pian est une affection tropicale, que la chaleur est nécessaire à son existence, mais ne suffit pas à elle seule à en expliquer la distribution géographique.

Le rôle de l'altitude a particulièrement retenu leur attention, mais GILSK a souligné qu'en Afrique Orientale le pian est aussi commun dans les montagnes du Kénia à 1.500 m. d'altitude qu'au niveau de la mer et cela malgré de grandes différences de température ; CANTLIE a fait les mêmes observations à Mongalla en Afrique Centrale, ainsi que RICONO en Afrique du Sud ; enfin au Brésil, ARAUJO écrit que le pian se rencontre aussi bien dans les plaines que dans les montagnes. Le facteur altitude ne paraît donc pas avoir une influence particulière sur la distribution géographique du pian.

Le rôle du facteur hygrométrique a beaucoup moins attiré l'attention des auteurs qui admettent simplement que les zones humides, la grande forêt, les galeries forestières constituent autant de causes qui élèvent le taux de la morbidité, reconnaissant ainsi à ces causes un rôle favorisant mais non pas primordial.

Or, à notre avis, il résulte des observations recueillies en Oubangui-Chari que l'existence et l'évolution du pian semblent entièrement subordonnées au facteur hygrométrique ; un aperçu de la

(*) Séance du 11 juin 1952.

climatologie de ce territoire va nous permettre de mettre en évidence les pourcentages de cas de pian par rapport à l'importance de la population dans des régions climatiques bien déterminées : l'Oubangui-Chari est soumis, dans sa région forestière, au climat oubanguien et dans sa région de savane, au climat soudano-guinéen.

Le climat oubanguien s'étend du 3° au 5° degré de latitude nord. Il est caractérisé par une pluviosité moyenne annuelle de 1.500 mm. à 1.600 mm. dans les régions où la saison des pluies s'étend de juillet à octobre. En décembre se place le minimum de pluviosité compris entre 1 et 3 o/o de la hauteur annuelle totale. La moyenne des maxima de l'état hygrométrique oscille pendant toute l'année entre 95 o/o et la saturation ; la moyenne des minima assez irrégulière, ne descend jamais au-dessous de 65 o/o pendant la saison des pluies, mais peut atteindre 20 o/o en décembre-février, pendant la saison sèche.

Le climat soudano-guinéen s'étend du 5° au 7° degré de latitude au nord de la boucle de l'Oubangui. Il est caractérisé par une pluviosité annuelle supérieure à 1.000 mm. avec une moyenne de 1.250 mm. La tension de vapeur d'eau subit des variations considérables, passant de 26 millibars pendant la saison des pluies à moins de 10 millibars en décembre-janvier pendant la saison sèche. Le degré hygrométrique suivant ces fluctuations varie entre 40 o/o et la saturation pour s'abaisser parfois à 15 o/o aux heures les plus chaudes pendant l'hiver boréal (*).

Une simple comparaison des statistiques du pian entre les districts situés les uns en forêt, soumis au climat oubanguien, et les autres en savane, tributaire du climat soudano-guinéen, suffit pour constater que les pourcentages les plus élevés du pian se rencontrent chez les indigènes habitant la première de ces deux zones climatiques, ainsi que le montre le tableau ci-après :

Ces données ne laissent aucun doute sur l'importance du facteur hygrométrique dans la distribution géographique et l'évolution du pian.

En conclusion, les observations que nous avons recueillies dans ce territoire nous permettent de dire qu'un degré hygrométrique minimum est nécessaire pour l'existence du pian qui disparaît lorsque ce degré n'est pas atteint. C'est la raison pour laquelle, en Oubangui-Chari, cette affection est surtout constatée dans les zones situées au-dessous du 6 parallèle nord et en particulier dans les

(*) Nous devons ces renseignements au service météorologique de Bangui à qui nous adressons nos vifs remerciements.

A : *Climat oubanguien.* — Zone forestière; Galeries forestières :
Degré hygrométrique 95 à 100 o/o.

District	Population	Nombre de cas	Pourcentage
M'Baiki	35.514	4.021	11,32
Mobaye	28.232	4.165	14,75
Kembé	21.377	2.506	11,72
Fort-Sibut	27.734	3.309	11,85
Nola	15.182	1.118	7,36

B : *Climat soudano-guinéen.* — Zone de savane :
Degré hygrométrique 40 à 100 o/o.

Bocaranga	45.774	20	0,04
Paoua	53.425	74	0,13
Carnot	29.425	88	0,29
Bouca	24.364	59	0,24
Bouar	66.137	288	0,43

régions forestières à proximité de l'Oubangui : Lobaye, Basse-Kotto, Ombella-M'Poko, M'Bomou. Les races dont l'habitat est la forêt contractent invariablement le pian. Tel est le cas des Babin-gas (Négrilles de la Lobaye), populations aborigènes qui ne quittent qu'exceptionnellement et temporairement la grande sylvé équatoriale.

*Direction locale de la Santé Publique
de l'Oubangui-Chari.*

UN CAS DE PIAN REBELLE AU BISMUTH, AU MERCURE ET A LA PÉNICILLINE, AYANT GUÉRI A LA SUITE D'UN TRAITEMENT A L'HUILE DE CHAULMOOGRA

Par PAUL LE GAC (*)

OBSERVATION. — ZAMBARA ALBERT, jeune garçon de race Ali, âgé de 13 ans environ. Etat de misère physiologique très marquée, sujet squelettique.

Se présente au dispensaire de l'Hôpital de Bangui avec une éruption massive d'éléments pianiques infestés ne respectant uniquement que la face. L'importance de ces lésions est telle que le diagnostic de pian n'est pas retenu au profit de celui de mycose infectée.

Le malade est incapable de préciser la date du début de son infection. D'après son entourage on peut cependant estimer que les premiers

(*) Séance du 11 juin 1952.

symptômes remonteraient au début d'octobre 1951 et se seraient manifestés sous la forme d'éléments boutonneux non prurigineux. Peu nombreux tout d'abord, ces éléments se sont multipliés par la suite. Après un mois d'évolution on note une confluence des lésions qui se présentent sous la forme de larges plaques avec des ulcérations marginales, formant par endroits de véritables plaies à surface granuleuse. Ces lésions présentaient une coloration brun sale, tranchant sur le reste des téguments.

Dès son entrée à l'hôpital, ce jeune garçon reçoit 2 millions d'unités de Pénicilline à la dose quotidienne de 200.000 unités. Localement, les lésions sont traitées par la pommade chrysophanique.

Une réaction de MEINICKE s'étant montrée positive un traitement spécifique est institué. Il comporte une série de bismuth alternée avec cyanure de mercure.

Ce traitement n'ayant aucune action sur l'évolution de la maladie on prescrit à nouveau et toujours sans résultat 2 millions d'unités de Pénicilline.

Le malade nous est alors présenté, et seulement à ce moment le diagnostic de pian est retenu.

Devant l'échec des traitements précédents nous prescrivons une cure d'huile de chaulmoogra.

L'huile employée provient de l'Inde où elle est extraite de l'*Hydnocarpus wightiana*.

Avant l'emploi cette huile est gâicolée à 10 o/o.

Chez ce sujet le traitement a comporté 12 injections intramusculaires d'huile de chaulmoogra gâicolée à 10 o/o à la dose de 2 cm³ 1/2 et à raison de deux injections par semaine.

Dès la 3^e injection on note une amélioration évidente des lésions, et la guérison est complète après la 12^e injection. Les suppurations secondaires dues aux excoriations ont laissé des cicatrices chéloïdiennes.

L'état général s'est considérablement amélioré puisque 2 mois après le traitement le petit malade avait acquis 7 kg.

Cette observation est intéressante par le fait qu'il s'agit d'un cas de pian confirmé ayant résisté au bismuth et à la pénicilline mais ayant cédé très rapidement à l'huile chaulmoogra gâicolée.

LES GAMONTES DES PLASMODIUM HUMAINS :

P. VIVAX ET *P. FALCIPARUM*

Par LUCIEN C. BRUMPT (*)

Il est admis classiquement que le cycle sexué de l'hématozoaire prend place lorsque plusieurs cycles asexués ont eu lieu ; des mérozoïtes que rien ne distingue des autres envahissent des hématies ; ils prennent alors une forme non vacuolée et plus globuleuse que le

(*) Séance du 8 octobre 1952.

schizonte jeune ; l'évolution se termine par la formation des gamétocytes mâles et femelles.

Pourtant les études morphologiques de BOYD (1935) sur le *Plasmodium vivax* ont abouti à la description de cinq formes différentes de mérozoïtes ; l'une correspondant à la schizogonie et les quatre autres à la sporogonie.

Cette conception a été critiquée par CORRADETTI (1936) qui ne reconnaît que deux types de rosaces, fait déjà entrevu par GOLGI en 1899 :

— La rosace de type 1, d'un diamètre moyen de 9μ 9, occupe la presque totalité du globule rouge ; les mérozoïtes sont répartis en forme de morula. Le pigment est disposé en deux à quatre masses distinctes en situation excentrique ; chaque mérozoïte a une forme irrégulière ; un noyau excentrique avec une chromatine homogène ou parfois finement granuleuse et un cytoplasme qui se colore en bleu clair par le Giemsa ; dans le cytoplasme de chaque mérozoïte, s'observe une petite vacuole.

— La rosace de type 2, d'un diamètre moyen de 7μ 26, n'occupe pas plus des deux tiers de l'hématie ; la disposition des mérozoïtes est plus régulière, en lignes concentriques. Le pigment est groupé en une masse unique et centrale ; chaque mérozoïte a une forme sphérique avec un noyau central constitué de chromatine homogène dense et fortement colorée, disposée en masse compacte ou en anneau. Le cytoplasme est dense et se colore intensément en bleu tirant sur le violet. Il n'y a pas de vacuole mais un halo clair périnucléaire.

Il existe aussi une minorité de formes intermédiaires. D'après CORRADETTI les rosaces de type 1 sont destinées à une nouvelle schizogonie, les rosaces de type 2 à la formation des gamétocytes.

En ce qui concerne les autres *Plasmodium*, la question de la dualité des rosaces n'a pas encore été posée ; l'étude morphologique du *P. vivax* est facilitée par la présence dans le sang périphérique de toutes les formes de la schizogonie et de la sporogonie. Dans les infections à *P. falciparum*, au contraire, le sang ne contient habituellement que des trophozoïtes jeunes au même stade évolutif. Les schizontes plus âgés et les rosaces se trouvent dans les viscères profonds et n'apparaissent dans le sang selon l'opinion courante que lors des accès pernicioeux.

Au Congo Belge, PEEL et VAN HOOFF (1948), VAN DEN BERGH et CHARDONNE (1951) ont montré qu'il était possible de trouver des rosaces mûres de *P. falciparum* dans les frottis dermiques. Nous avons facilement pu vérifier ce fait chez des paludéens Viet-Namiens. Il nous était utile aussi de bien préciser la morphologie des jeunes gamétocytes ; ceci nous a été possible par l'étude de la moelle osseuse qui paraît être le lieu d'élection pour la maturation des éléments sexués.

Le point de départ de nos constatations fut un cas de primo-infec-

tion palustre à *P. falciparum*, chez une femme de 20 ans, au stade de fièvre subcontinue et avant l'apparition de la splénomégalie ; le début de la fièvre remontait à une semaine environ. Aucun traitement n'avait été commencé. Nous avons, avec VU CONG HOE, rencontré sur un étalement de sang une image parasitaire non décrite jusqu'ici : il s'agissait d'une hématie déformée, diminuée de taille, complètement décolorée et contenant quatre éléments nucléés en forme de toxoplasme avec un gros amas de pigment palustre. Nous avons d'abord pensé qu'une hématie avait pu être envahie simultanément par quatre jeunes gamétocytes qui, l'hémoglobine étant épuisée, seraient restés hypotrophiques. C'était peu probable car nous ne trouvions pas dans cette même préparation d'autres gamétocytes et, d'autre part, l'aspect groupé du pigment nous faisait penser à un véritable stade évolutif de la formation des gamètes. En reprenant les trois étalements de sang du même jour nous avons pu trouver des formes parasitaires à un, deux et quatre noyaux qui semblaient se rattacher à un stade prégamétocytaire.

I. — ETUDE MORPHOLOGIQUE

1. — Gamonte uninucléé.

A ce stade, il est possible de distinguer une forme très jeune et l'autre plus évoluée.

A. — *Le très jeune gamonte* a une forme sphérique, un diamètre de 2 μ . Dans le cytoplasme bleu franc, symétriquement disposés se trouvent un noyau et un petit amas foncé de pigment.

B. — *Le gamonte plus évolué* a une forme ovale atteignant jusqu'à 3 μ 5 sur 2 μ 5. A un des pôles, le noyau semble formé de 6 à 8 petites masses chromatiques disposées en triangle, en diadème ou en rayon de roue. A l'autre pôle, le pigment déjà abondant est groupé en rosette. Le cytoplasme est bleu sombre avec une zone plus claire près du pigment. L'hématie hôte est diminuée de taille, ovale mesurant 7 μ sur 6 μ , piriforme ou en forme de citron. Elle est plus rarement plicaturée ; mais constamment décolorée, uniformément ou par place.

Le diagnostic différentiel de cette dernière forme est à faire :

a) avec un *schizonte uninucléé* âgé, rarement rencontré dans le sang et répondant aux descriptions du *Plasmodium tenue* ou de l'image classique en filet à papillon avec vacuole et pigment dispersé peu abondant. Le parasite est contenu dans une hématie rigoureusement normale ;

b) avec un *gamétocyte très jeune* qui contient une vacuole et du pig-

ment dispersé, l'hématie de taille normale est souvent ovale : le gamétocyte est entièrement situé d'un côté de son grand axe, tandis que l'autre moitié de l'hématie est régulièrement décolorée.

2. — *Gamonte à deux noyaux.*

Le parasite ovale mesure $4\ \mu$ sur 3 ; le cytoplasme a la forme d'une couronne sur laquelle sont placés symétriquement deux noyaux semblables faits de plusieurs fragments de chromatine ; le centre est occupé par un volumineux amas de pigment séparé de la couronne cytoplasmique par un halo clair. L'hématie, très diminuée de taille ($5\ \mu$ 5 en moyenne), est déformée, polygonale et complètement décolorée.

3. — *Gamonte à trois noyaux.*

Cet aspect, voisin du précédent, est dû à l'asynchronisme de division des deux noyaux.

4. — *Gamonte à quatre noyaux.*

Le cytoplasme est toujours en couronne ; mais le pigment tend à se déjeter latéralement ; parmi les quatre noyaux, deux sont formés de plusieurs amas de chromatine de couleur cerise ; deux autres formés d'une seule masse, de forme triangulaire ou quadrangulaire et de couleur rubis. L'hématie est complètement déformée, flétrie et décolorée ; dans un cas, elle mesurait $4\ \mu$ 5 sur $3\ \mu$ 75 .

Le diagnostic différentiel se pose avec un *schizonte* au stade de division à quatre noyaux. Le cytoplasme a sensiblement le même aspect ; mais les noyaux sont plus petits, plus foncés, rouge grenat et souvent offrent des images de division en V ou d'étirement en haltère. Le pigment dispersé est beaucoup moins abondant ; l'hématie de taille et de forme normales est à peine décolorée. Nous pouvons ajouter qu'au stade de rosace mûre à 8, 12 ou 16 noyaux, le pigment étant alors groupé en amas, l'hématie conserve sa taille et sa forme bien qu'elle soit totalement décolorée.

5. — *Gamonte mûr.*

Le cytoplasme de la couronne a tendance à s'étirer de chaque côté des noyaux formant quatre éléments distincts qui se disposent parallèlement, recouvrant souvent le pigment. Sur les trois étalements de sang, nous n'avons qu'une seule fois trouvé l'aspect qui avait attiré notre attention, c'est-à-dire la présence dans une héma-

tie petite, ovulaire de $5\ \mu\ 8$ sur $5\ \mu\ 2$, complètement décolorée de quatre éléments fusiformes ; parmi ceux-ci, il semble possible de distinguer les deux futurs gamétocytes mâles ; longs de $3\ \mu\ 5$ à $4\ \mu$, larges de $1\ \mu\ 3$ en forme de croissant à pointes effilées, de coloration bleu pâle à noyau central formé de plusieurs amas de chromatine. Les deux autres sont plus courts, $2\ \mu\ 5$ et aussi larges ; le cytoplasme en forme de navette a une coloration bipolaire bleu violacée ; le centre est plus clair. Le noyau triangulaire ou quadrangulaire est placé à l'un des pôles. Un de ces derniers éléments semble même avoir un noyau à chaque extrémité, de taille d'ailleurs inégale ; particularité souvent rencontrée dans les macrogamétocytes.

Nous n'avons pas employé le colorant de LEISHMAN et ne pouvons affirmer que les hématies parasitées par des gamontes possèdent des taches de MAURER ; pourtant avec la simple coloration de MAY GRUNWALD-GIEMSA, il nous a semblé voir des taches sur l'enveloppe globulaire décolorée.

II. — DATE D'APPARITION ET VITESSE DE FORMATION DES GAMONTES

La malade âgée de 25 ans, originaire de la province de Hung-Yên (Nord Vietnam), présentait une primo-infection palustre avec fièvre subcontinue et rate non encore palpable ; elle était malade depuis environ huit jours ; dans le sang de la veille, 30 p. cent des hématies étaient parasitées ; il n'y avait pas de gamétocytes ni de gamontes ; ceux-ci sont apparus alors que, spontanément, le traitement n'ayant pas été commencé, il n'y avait plus que 11 p. cent d'hématies parasitées ; le sang ne contenait pas de schizontes âgés ni de rosaces ; il n'y avait que de très rares gamétocytes jeunes. Le troisième jour, le traitement ayant été commencé, 4 p. cent seulement des hématies étaient parasitées ; aucun gamonte ne fut rencontré dans plusieurs préparations ; il existait par contre dans le sang et surtout dans la moelle osseuse une quantité de gamétocytes jeunes.

Le développement des gamontes semble rapide puisqu'ils n'ont été présents dans le sang que pendant un jour ; la précocité d'apparition du pigment allant de pair avec l'épuisement de l'hématie, témoigne d'un métabolisme particulièrement actif du parasite à ce stade. Dans le sang d'un autre malade atteint d'accès pernicieux, nous avons observé une image évoquant le double parasitisme d'une hématie par un gamonte bien développé à quatre noyaux et d'un schizonte âgé, volumineux, en voie de dégénérescence.

III. — LA PLACE DES GAMONTES EN PROTOZOLOGIE

Nous avons nommé gamontes ces formes de division du cycle sporogonique par analogie avec les Theilerioses ; pourtant il existe une différence fondamentale entre les schizontes et gamontes des hématozoaires parasites des hématies et ceux des *Theileria* qui se rencontrent dans les cellules réticulaires du foie, de la rate, de la moelle osseuse et parfois les monocytes du sang.

Résumé. — D'après les données classiques, chaque gamétocyte mâle ou femelle proviendrait de la différenciation d'un mérozoïte analogue à ceux des cycles schizogoniques.

En ce qui concerne le *P. vivax*, il semble en réalité exister deux types morphologiques de rosaces dont l'un est destiné à de nouvelles schizogonies et l'autre à la production des gamétocytes.

Cette conception peut, à notre avis, être étendue au *P. falciparum*. Certains mérozoïtes après avoir envahi une hématie se différencient des schizontes et subissent deux divisions aboutissant avec la souche étudiée à la production, dans la même hématie de deux gamétocytes de chaque sexe.

La morphologie du parasite et les modifications de l'hématie permettent de différencier ces formes prégamétocytiques pour lesquelles nous proposons le nom de gamontes.

Leur apparition dans le sang est brusque, leur passage transitoire juste après l'acmé de la schizogonie et avant l'éclosion des gamétocytes.

BIBLIOGRAPHIE

- BOID (M. F.). — On the schizogonous cycle of *Plasmodium vivax*. *Amer. Journ. of Trop. Med.*, 1935, **15** (6), 605-630.
- CORRADETTI (A.). — Osservazioni sul ciclo schizogonico del *Plasmodium vivax*. *Rivista di Malarologia*, **15** (1), 14-22, fig.
- BRUMPT (L. C.) et VU-CONG-HOE. — Contribution à l'étude du cycle du *Plasmodium falciparum*. *Soc. Méd. Chir. de l'Indochine*, mars 1952.

NOTE SUR LA MORPHOLOGIE
DU *PLASMODIUM BERGHEI* VINCKE ET LIPS
OBSERVÉ AU MICROSCOPE EN CONTRASTE DE PHASE

Par JEAN COUDERT et CLAUDE CHASTEL (*)

Dans leur mémoire original, I. H. VINCKE et M. LIPS ont donné une description détaillée de *Plasmodium berghei*, illustrée d'une planche en couleurs. Nous rappellerons sommairement leur description :

— Les trophozoïtes présentent un ou deux points chromatiniens, une vacuole relativement importante, et dans le protoplasme, un pigment noir très fin.

— Les corps en rosace présentent 8 à 14 mérozoïtes, exceptionnellement de 6 à 20, à blocs chromatiniens petits, entourant un noyau sans de pigment noir central, réduit.

— Les macrogamétocytes et les microgamétocytes conservent au cours de leur croissance une vacuole au voisinage du noyau ; celui-ci est petit et en position excentrique.

Ils insistent sur le polyparasitisme possible, hypertrophiant les globules dans lesquels on ne distingue plus que les blocs chromatiniens chaque forme évoluant pour son propre compte.

G. RAFFAELE et A. BALDI ont confirmé ces données, insistant aussi sur le polyparasitisme et sur le fait que chaque forme évoluait pour son propre compte : on peut observer des hématies contenant jusqu'à 20 parasites, alors qu'un seul schizonte ne peut donner normalement que 10 à 14 mérozoïtes. De plus les hématozoaires parasitent de préférence les macrocytes basophiles qui augmentent en nombre à mesure que l'infestation évolue en gravité.

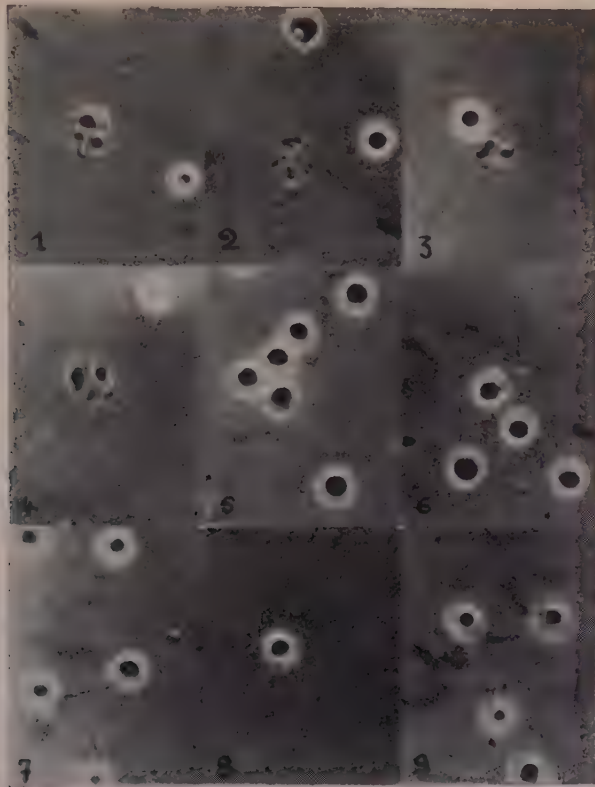
Pour L. MUDROW-REICHENOW, les gamétocytes ne sont observés qu'exceptionnellement, et pas toujours avec certitude.

Les aspects décrits par ces auteurs sont ceux du parasite étalé, fixé et coloré par la méthode de GIEMSA. Le microscope à optique courante à condition de diaphragmer convenablement, permet d'observer à l'état frais le parasite, dans du sang de rat ou de souris richement parasité et dilué dans le sérum physiologique à 9/1.000. Nous avons pensé utiliser le microscope à contraste de phase pour préciser les détails de structure du parasite à l'état vivant.

Dans de telles conditions, on est immédiatement frappé par la différence d'aspect considérable que présentent les normocytes non

(*) Séance du 11 juin 1952.

parasités, par rapport aux cellules parasitées. Les premiers apparaissent très réfringents à la périphérie, avec une zone centrale plus sombre correspondant à leur forme biconcave. Elles apparaissent toujours entourées d'un halo lumineux. Les cellules parasitées, le



Plasmodium berghei examiné au microscope en contraste de phase.

1. Hématie polyparasitée : schizontes mûrs et corps amiboïdes.
2. Hématie polyparasitée : schizontes jeunes et trophozoïtes.
3. Hématie polyparasitée : schizontes jeunes et corps amiboïdes.
4. Hématie polyparasitée : corps amiboïdes et macrogamétocyte.
5. Microgamétocyte exflagellé : un seul flagelle court.
6. Microgamétocyte exflagellé : un seul flagelle moniliforme.
7. Microgamétocyte exflagellé : un seul flagelle long.
8. Microgamétocyte exflagellé : deux flagelles à 45°.
9. Microgamétocytes exflagellés : en haut, un seul flagelle long ; en bas, quatre flagelles courts.

plus souvent des macrocytes basophiles, mises en évidence sur les préparations colorées, sont de très grande taille, leur diamètre atteignant 2 à 3 fois celui des normocytes. Elles ont de plus un

aspect pâle, non réfringent, très caractéristique, qui permet de les différencier nettement. Elles sont limitées par une membrane mince, sans halo lumineux.

Envisageons sous ce nouvel aspect les divers stades de l'évolution du *Plasmodium* :

1° Les mérozoïtes et les schizontes jeunes apparaissent à l'intérieur comme des corps de petite taille, avec leur bloc chromatinié brillant et bien visible. Ils évoluent librement dans le protoplasme de la cellule-hôte. Ils sont animés de mouvements extrêmement rapides, désordonnés, vibratoires, rappelant ceux de certains flagellés.

2° Les schizontes mûrs et les corps amiboïdes apparaissent comme des formations régulièrement arrondies, plus homogènes, se détachant en sombre dans le protoplasme de la cellule-hôte. Leurs mouvements sont réduits, de type amiboïde, lents. Ces formes peuvent coexister dans une hématie avec des mérozoïtes, et leur passivité contraste avec l'agitation des éléments jeunes qui les bousculent. Ils semblent rester localisés dans le même secteur de l'hématie.

On peut distinguer le noyau excentrique. La vacuole n'est pas nettement visible, et le pigment semble un état poussiéreux mal distinct.

Dans le plasma, on rencontre des formes libres de ces deux catégories, sans que l'on puisse, non plus que dans les préparations fixées et colorées, affirmer qu'il ne s'agisse pas d'éléments libérés au cours des manipulations, en raison de la fragilité excessive de la cellule enveloppe. Les mérozoïtes se déplacent avec leurs mouvements propres rapides, incessants. Les schizontes mûrs et les corps amiboïdes ne présentent que des mouvements passifs.

3° Les corps en rosace apparaissent, dans des hématies hypertrophiées, sous l'aspect de bouquets de formes jeunes, de petite taille, garnissant abondamment l'enveloppe cellulaire ; ils font preuve de la même mobilité que les mérozoïtes.

4° Les gamétocytes apparaissent beaucoup plus nettement par ce procédé d'observation. Ils sont beaucoup plus nombreux que ne le laisse supposer l'examen de préparations fixées et colorées. Ils sont de forme elliptique, d'aspect sombre. Leur protoplasme apparaît hétérogène, avec des amas pigmentaires et des enclaves. Leur noyau apparaît moins nettement, avec un aspect plus massif. Ils sont à peu près dénués de mouvements propres.

Environ 2 à 3 heures après le prélèvement du sang, à la température ordinaire, à l'abri de la dessiccation, on peut observer l'exflagellation des microgamétocytes. Celui-ci s'accroche à la paroi de l'hématie et la repousse en une légère hernie. De cette hernie se détachent de longs filaments rectilignes, tubulaires, rigides, très fins. L'extrémité en est légèrement renflée et contient un granule réfrin-

gent. Ils sont animés de mouvements pendulaires lents. Certains peuvent présenter une structure granulaire, un aspect moniliforme, se terminant par un granule plus gros. Complètement développés, ils atteignent une longueur représentant 3 à 4 fois le diamètre d'une hématie, et le même microgamétocyte peut donner naissance à 1, 2, 3 ou plus rarement 4 flagelles, qui finissent par se libérer par rupture de leur base d'implantation. Ils évoluent librement dans le plasma et présentent une certaine mobilité propre, bien que leur corps demeure assez rigide et ne se prête qu'à des courbures d'assez grand rayon.

Nous n'avons pas assisté à la pénétration du mérozoïte dans le globule, non plus qu'à l'éclatement spontané du corps en rosace.

En résumé, l'observation du *Plasmodium berghei* sur préparations colorées et fixées ne donne qu'une idée incomplète de la morphologie du parasite. L'observation au microscope en contraste de phase la complète heureusement. Elle permet de retrouver les aspects décrits sur les préparations fixées, elle met mieux en évidence les modifications de structure des hématies parasitées. Elle rend seule compte de la mobilité du parasite, très marquée dans les formes jeunes ou de division, moindre dans le corps amiboïde, et cela aussi bien dans la cellule parasitée qu'à l'extérieur, pour les formes libres observées souvent en grand nombre. Les gamétocytes, doués d'une motricité restreinte, sont plus faciles à reconnaître, et ne sont point rares. Les microgamétocytes, 2 à 3 heures après le prélèvement, présentent facilement le phénomène de l'exflagellation, pouvant donner naissance jusqu'à 4 flagelles fins, mobiles, assez rigides, à granule terminal.

*Laboratoire de parasitologie,
Faculté de Médecine de Lyon.*

BIBLIOGRAPHIE

- BALDI (A.). — Sul quadro anemico nell'infezione da *Plasmodium berghei* Vincke et Lips. *Riv. Malariol.*, 1950, 29, 349-356.
- GALLIARD (H.). — A propos de *Plasmodium berghei* Vincke et Lips 1948. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, 431.
- MUDROW-REICHENOW (L.). — Über die chemotherapeutische Beeinflussbarkeit des *Plasmodium berghei* Vincke et Lips. *Zeitschr. Tropen Med. u. Parasit.*, 1951, 2, 471-485.
- RAFFAELE (G.) et BALDI (A.). — Sulla morfologia o sulla trasmissione di *Plasmodium berghei*. *Riv. di Malariol.*, 1950, 29, 341-347.
- VINCKE (I. H.) et LIPS (M.). — Un nouveau plasmodium d'un rongeur sauvage au Congo : *Plasmodium berghei* n. sp. *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 1949, 28, 97.

A PROPOS D'UN FOYER ISOLÉ DE BILHARZIOSE INTESTINALE A MADAGASCAR

Par M. BURNOD (*)

Les zones d'extension des bilharzioses à Madagascar sont assez bien connues : la vésicale occupe la côte ouest et la plaine de N.W. ; l'intestinale, la côte est et une partie du Sud-Est. On ne rencontre pratiquement pas de schistosomiase entre ces deux zones. Cependant un premier foyer « très limité » de bilharziose intestinale a été observé dans la région N.W. à Mandritsara, qui se trouve à vol d'oiseau tout près de la côte Est, mais qui géographiquement et économiquement, appartient à la région du N.W.

Nous avons observé un deuxième foyer de bilharziose intestinale dans la région N.W. à Andriba, centre également éloigné de Mandritsara, de l'Ankaratra et de la côte Est, et situé dans la zone jusque-là considérée comme indemne de bilharziose. Les caractéristiques de cette région sont celles des hauts-plateaux, et non de la plaine de l'Ouest. A 850 m. d'altitude, son relief est très accidenté ; sur le sol, essentiellement latérique, les eaux ruissellent et vont s'accumuler dans les bas-fonds marécageux, propices à la riziculture inondée. Il y pleut d'octobre-novembre à avril-mai, et les eaux atteignent en moyenne 1.600 mm.

Ce foyer de B.I. s'est donc développé loin de la zone d'extension du Sud-Est, mais dans une région en ayant les caractères.

Nous avons pratiqué 216 examens directs de selles (réservant les enrichissements pour confirmer un diagnostic microscopique difficile) à Andriba et à Ampisavankaratra (distants de 26 km.). Les sujets examinés vivent dans différents villages des environs, ce qui permet de prévoir approximativement la zone d'extension du foyer (soit environ 30 km.). Parmi ces 216 sujets, 34 (soit 15,7 0/0 d'entre eux) sont atteints. La plupart sont des enfants chez lesquels on ne relève pratiquement pas de signes cliniques de B.I. Huit sujets, par contre, présentent, au milieu d'un tableau fait d'épisodes dysentériques et d'insuffisance hépatique sévère, une volumineuse splénomégalie, ayant l'allure d'une Splénomégalie Egyptienne. Ce diagnostic peut être raisonnablement envisagé car l'endémie palustre

(*) Séance du 14 mai 1952.

est assez faible à Andriba, et l'on ne trouve pas de Splénomégalie comparable à celles-ci chez des sujets indemnes de B.I.

Une enquête malacologique est entreprise en mars-avril 1951 ; toutes les collections d'eaux des deux villages sont prospectées pendant cinq jours, sans résultat. Nous n'avons trouvé que quelques rares petits planorbes (Segmentines). Cependant, les habitants d'Ampisavankaratra (où l'endémie est plus sévère) affirment qu'il y a une recrudescence nette d'épisodes dysentériques en novembre-décembre ; tout se passe donc, comme si la Bilharziose intestinale sévissait ici sur un mode endémo-épidémique avec une recrudescence en novembre-décembre. Confrontant cette donnée avec l'absence de mollusques vecteurs en avril-mai, et sachant que, généralement, les vecteurs sont en nombre très variable selon les époques de l'année, nous avons pensé que leur nombre devait augmenter considérablement à partir de septembre-octobre, passer par un maximum, puis diminuer en même temps que les pluies. Une deuxième prospection est donc entreprise en octobre : elle ramène une quantité de volumineux *Biomphalaria*. Nous ne connaissons pas encore le vecteur de la B.V. dans la plaine du N.W., mais nous connaissons les différentes espèces suspectes dans cette région. Or (et cette conclusion suit de nombreuses prospections faites au cours d'une année), toutes ces espèces subissent des variations saisonnières semblables à celles des *Biomphalaria* d'Andriba, mais avec un certain décalage, lequel correspond d'ailleurs sensiblement au décalage des saisons entre les régions des hauts-plateaux et de la plaine de l'Ouest. Il resterait à confirmer ces données et à les préciser ; si elles sont exactes, elles correspondent à celles qu'a obtenues BOTHA de MEILLON en Afrique du Sud. En effet, d'après cet auteur, le nombre des mollusques diminue au début de l'hiver (avril-mai). Peut-être y a-t-il là une donnée très générale sur la biologie des vecteurs dans l'hémisphère Sud.

Quoi qu'il en soit, cette deuxième prospection nous a permis :

1° de connaître les mollusques vecteurs : l'hépto-pancréas des *Biomphalaria* collectés est le plus souvent farci de furco-cercaires de *Schistosoma mansoni* ;

2° d'établir les indices d'infestation des mollusques : 7 0/0 à Andriba et 60 0/0 à Ampisavankaratra. Ceci va de pair avec la plus grande sévérité de l'endémie au N.W. du foyer ;

3° de confirmer la limite N.W. du foyer : peu après Ampisavankaratra, toutes les prospections malacologiques sont entièrement négatives.

Les eaux dans lesquelles ont été capturés ces mollusques contiennent au plus 18 mg. 9 de chaux et 3 mg. 9 de chlore (ou

5, mg. 3 de chlorure de sodium) par litre. Ce sont des eaux faiblement courantes sur des fonds plus ou moins rocaillieux et sableux. A Ampisavankaratra, il s'agit d'un ruisseau très fréquenté par les habitants, passant au milieu du village.

L'isolement dans lequel se trouve ce foyer pose des problèmes :

Ses limites correspondent à celles de l'extension des vecteurs. Mais comment expliquer qu'ils restent dans un cercle aussi restreint ? Faut-il faire intervenir comme déterminant dans leur biologie des facteurs géographiques, géologiques, climatiques, etc.... Il serait intéressant de chercher à l'établir.

Quelle est l'origine de l'endémie ? La population d'Andriba est Merina et Betsileo, deux groupements ethniques dont les territoires d'origine sont au Sud-Est de l'Ankaratra. Dans ces territoires, l'affection est sporadique. Ils sont au Nord-Ouest du foyer principal : Ihosy-Betroka-Midongy du Sud, foyer de peuplement Bara et Antandroy. Ce serait donc donner une origine assez lointaine au foyer d'Andriba que d'en rendre compte par une migration Merina et Betsileo. Une autre hypothèse est plus séduisante : une petite colonie Betsimisaraka (tribu de la côte Est) est venue s'installer à Andriba lors de l'avant-dernière décade. Il serait plus simple de rendre cette colonie responsable du foyer observé, qui serait alors récent. Ceci à son tour expliquerait l'importance des infestations et la sévérité de certaines d'entre elles, l'endémie évoluerait sur des terrains non encore prémunis.

De ces données nous nous proposons de conclure : nous avons rencontré un foyer isolé et limité de bilharziose intestinale, au sein d'une zone généralement indemne de toute Schistosomose humaine. La maladie y sévit sur un mode endémo-épidémique, suivant en cela les variations saisonnières du nombre des mollusques : pullulation en saison des pluies. raréfaction notable en saison sèche (ou fraîche). Le mollusque vecteur est un volumineux *Hiomphalaria*. L'endémie atteint jusqu'à 60 o/o des mollusques et 23 o/o des humains. Ces derniers font parfois des formes sévères (Splénomégalie Egyptienne). La population vivant à l'intérieur du foyer est immigrée des pays Merina et Betsileo où l'affection n'est que sporadique. L'endémie semble avoir été introduite assez récemment par une petite colonie Betsimisaraka, venue de la côte Est.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ACARIENS
DES GENRES *THROMBICULA*, *SCHONGASTIA*
ET *SCHONGASTIELLA*
RECUEILLIS SUR LES RONGEURS
DE L'OUBANGUI-CHARI (A. E. F.)

Par PAUL LE GAC (*)

La mise en évidence, en octobre 1950, d'acariens du genre *Thrombicula* en Oubangui-Chari (1) (2), a été le point de départ d'une prospection qui, au cours de ces deux dernières années, s'est étendue à une grande partie de ce territoire africain.

Bien que les premiers exemplaires aient été recueillis sur un carnivore (*Felis cati*), notre prospection s'est surtout orientée vers les rongeurs en pratiquant la technique que nous avons exposée en juin 1951 devant cette Société (3).

Tous les acariens recueillis au cours de cette prospection ont été adressés, au nombre de plusieurs dizaines de milliers d'exemplaires, au Muséum National d'Histoire Naturelle où M. MARC ANDRÉ a eu la grande obligeance de les déterminer.

Il résulte de cette étude que l'ensemble des lots trouvés sur les rongeurs de l'Oubangui-Chari est constitué jusqu'à ce jour par cinq espèces nouvelles d'acariens dont trois appartiennent au genre *Thrombicula* et les deux autres aux genres *Schöngastia* et *Schöngastiella*, d'autres étant encore en cours de détermination.

Les trois espèces appartenant au genre *Thrombicula* reçurent les appellations de : *Thrombicula legaci*, *Thrombicula sicei* et *Thrombicula giroudi* Marc André 1950 (4).

L'espèce appartenant au genre *Schöngastia* fut appelée *Schöngastia oubanguiana* Marc André 1951 (5) et enfin la dernière espèce reçut le nom de *Schöngastiella cæca* Marc André 1951 (6).

Il nous a paru intéressant de rassembler dans cette note les résultats acquis au cours de cette prospection d'une durée de deux ans et de signaler, pour chaque parasite, les hôtes sur lesquels nous les avons recueillis et les localités où ces captures ont été effectuées.

Thrombicula legaci Marc André 1950.

Ce parasite a été recueilli en Oubangui-Chari sur les espèces de rongeurs suivantes :

(*) Séance du 11 juin 1952.

Taterillus emini à Bossangoa, Boali, Fort-Sibut et Dekoa.
Myiomys cunninghami alberti à Bouar, Méré, Bossangoa,
 M'Baiki, Yaka, Bangui, Boali, Dekoa, Fort-Sibut, Fort
 de Possel, Mobaye et Damara.

Lemniscomys barbarus striatus à Bossangoa et Fort-Sibut.
Epimys rattus frugivorus à Yaka, Bouar, Méré, Bangui,
 M'Baiki, Boali, Fort-Sibut, Dekoa et Fort de Possel.

Arvicanthis niloticus rufinus à Dekoa.

Lophuromys sikapusi à Bossangoa.

Dasymys incomtus fuscus à Damara et Mobaye.

Cenomys hypoxanthus hypoxanthus à Boali.

Rattus mastomys coucha à Fort de Possel.

Thrombicula sicei Marc André 1950.

Cet acarien a été rencontré sur les rongeurs suivants :

Anomalurus pusillus à M'Baiki.

Thrionomys swinderianus raptorum à M'Baiki.

Epimys rattus frugivorus à Bouar, Méré, Bangui, Mon-
 goumba et Fort-Crampel.

Lemniscomys barbarus striatus à Bossangoa et à Fort-Cram-
 pel.

Rattus mastomys coucha à Fort de Possel.

Thrombicula giroudi Marc André 1950.

Ce *thrombicula* a été recueilli sur :

Lemniscomys barbarus striatus à Bimbo.

Epimys rattus frugivorus à Bossangoa, Bouar, Bewiti,
 Yaka, Bangui, Bimbo, M'Baiki, Boukoko, N'Gotto,
 Bomango, Mongoumba, Boali, Dekoa, Batangafo, Bouca,
 Fort de Possel, Mobaye, Langandi.

Mus musculus à Batangafo et Bouca.

Schöngastia oubangiana Marc André 1951.

Cet acarien a été recueilli sur les espèces de rongeurs suivantes :

Funisciurus lemniscatus isabella à M'Baiki.

Myiomys cunninghami alberti à Bouar, Boali, Fort-Sibut,
 Dekoa et Fort de Possel.

Lemniscomys barbarus striatus à Bossangoa et à Fort-Sibut.

Cenomys hypoxanthus hypoxanthus à Bangui.

Dendromus pecilei à Boali.

Schöngastiella cæca Marc André 1951.

Ce parasite a été trouvé sur les espèces suivantes :

Taterillus emini à Fort-Sibut.

Myiomys cunninghami alberti à Bangui.

Cenomys hypoxanthus hypoxanthus à Bangui.

Nous publions les résultats de cette prospection en souhaitant qu'ils servent de base à l'entomologiste qui voudra par la suite établir la distribution géographique de ces acariens en Oubangui-Chari.

*Direction locale de la Santé publique
de l'Oubangui-Chari.*

BIBLIOGRAPHIE

1. LE GAC (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, 43, n° 11-12, 711.
2. ANDRÉ (MARC). — *Bull. Mus.*, 2^e série, 1950, 22, 577.
3. ANDRÉ (MARC). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 215.
4. LE GAC (P.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, n° 9-10, 545.
5. ANDRÉ (MARC). — *Bull. Mus.*, 2^e série, 1951, 23, n° 4, 368.
6. ANDRÉ (MARC). — *Bull. Mus.*, 2^e série, 1951, 23, n° 4, 372.

MÉMOIRES

LÈPRES NERVEUSES PURES DERMATOLOGIQUEMENT ASYMPTOMATIQUES. LÈPRES MINIMALES. PRÉCESSION DES LÉSIONS NERVEUSES SUR LES SYMPTÔMES CUTANÉS

Par M. L. R. MONTEL (*)

En Cochinchine j'avais été frappé, dans certains cas de lèpre, par le contraste entre l'importance des lésions hypertrophiques des nerfs et l'absence ou le très minime développement des lésions cutanées. De nouvelles constatations faites en France m'ont permis ces vérifications.

Voici quelques observations :

(*) Séance du 11 juin 1952.

A. — LÈPRES NERVEUSES PURES

OBS. I. — NGUYEN VAN K..., 21 février 1934, Polyclinique de Saïgon (obs. 53), 23 ans, vient consulter pour anesthésie avec fourmillements de la face externe de la jambe droite. Se plaint de douleurs rhumatoïdes le matin au réveil. *Aucune lésion cutanée.*

1° *Nerfs.* — Sciatique poplitée externe droit *hypertrophié de la grosseur d'un crayon irrégulier, moniliforme et douloureux à la pression.* Sc. pop. ext. g. hypertrophié (plume de poulet) non douloureux. Cubi. taux normaux.

2° *Motricité.* — Normale, pas de chute du pied, réflexes rotuliens : o.

3° *Sensibilité.* — Sur la partie externe de la jambe droite et avec topographie en bande, les sensibilités douloureuses et thermiques sont abolies, la sensibilité au tact est conservée.

4° *Bactériologie.* — Mucus nasal et peau : pas de bacilles a. r. vus.

5° *Sang.* — Urée 0,30, cholestérine 1,85. Réaction de VERNES : résorcine : 15, préthynol : 3.

6° *Urine.* — Albumine : o. Sucre : o.

En somme, cas de lèpre *sans symptômes cutanés*. Les symptômes neurologiques entraînent le diagnostic : névrite hypertrophique du sc. pop. ext. droit avec troubles sensitifs dans le territoire cutané correspondant, hypertrophie du sc. pop. ext. gauche. Je ne retiens pas l'absence du réflexe rotulien qui pourrait faire suspecter un béri-béri latent (endémicité).

La précession des lésions nerveuses sur les lésions cutanées est évidente.

La preuve bactériologique manque, ceci n'est pas fait pour nous étonner car il ne peut s'agir que de manifestations de lèpre tuberculoïde.

OBS. II. — TRAN VAN HUE, 20 ans, vient consulter en 1935 à la Polyclinique de Saïgon pour acné banale.

Examen du système nerveux : *N. cubital d. grosse plume d'oie, flexueux, régulier, peut être suivi jusqu'à l'aisselle. N. cub. g. plume d'oie, flexueux, régulier, peut être suivi jusqu'à l'aisselle. Sc. pop. ext. d. petit crayon régulier. Sc. pop. ext. g. petit crayon irrégulier.*

Amyotrophies des deux mains dans la sphère des cubitiaux ; les amyotrophies auraient commencé à l'âge de 14 ans ; elles sont incomplètes, la force des mains est diminuée, pas de griffe. Hypoesthésie aux 3 modes dans la sphère des cubitiaux.

Réflexes patellaires o. Achilléens normaux, cubitiaux o, radiaux o.

Aucune lésion de lèpre cutanée. La précession des lésions nerveuses est évidente. Etat général excellent.

OBS. III. — Plus récemment j'ai publié, en collaboration avec M. BOLGERT, deux cas semblables à la *Société Française de Dermatologie* en décembre 1951 et en février 1952.

Dans le premier (obs. 2, p. 475) il s'agit d'une femme de race noire ayant quitté les Antilles *il y a 5 ans* ; *sœur d'une lépreuse avérée*, elle ne présente *aucune lésion cutanée hansénienne* mais elle a une *hypertrophie marquée du sc. pop. ext. g. (gros crayon) avec état moniliforme et flexuosités*, le sc. pop. ext. dr. est palpable ; les branches auricu-

laïres postérieures et occipitales du plexus cervical superficiel sont visibles et palpables (Mitsuda très positif).

OBS. IV. — La seconde observation concerne un Annamite de 37 ans qui présente, *sans aucune lésion cutanée, une nette hypertrophie des nerfs cubitaux (grosse plume d'oie) et des nerfs sc. pop. ext. d. et g.*; la palpation appuyée de tous ces nerfs est vivement ressentie.

Le sujet a quitté l'Indochine *il y a 12 ans* (latence prolongée); réaction de FERNANDEZ positive, réaction de MITSUDA faiblement positive, cuti-réaction de la tuberculine négative, intradermo-réaction de MANTOUX négative. Des frottis faits avec 1/2 cm³ de sérum physiologique injecté dans un nerf cubital et retiré par aspiration après malaxage sont restés négatifs à plusieurs reprises.

Voici donc quatre cas dans lesquels on observe des lésions des nerfs attribuables à la lèpre sans aucune lésion cutanée.

Les seules autres affections connues susceptibles de produire de l'hypertrophie des nerfs : névrite familiale, interstitielle, hypertrophique et progressive de DEJÉRINE et SOTTAS, névrite de Pierre MARIE et BOVERI sont des affections de l'enfance, héréditaires, familiales qui ne peuvent être invoquées dans nos cas.

B. — LÈPRES A LÉSIONS DERMATOLOGIQUES MINIMALES

En Cochinchine, j'ai observé très fréquemment des lépreux à lésions cutanées minimales (petite macule unique marginée ou non) chez lesquels j'ai trouvé des lésions de névrite hypertrophique très marquées (v. *Société Française de Dermatologie*, 12 avril 1951 : La lèpre tuberculoïde en Cochinchine et *International Journal of leprosy* avec BABLET, avril-juin 1937) qui suggéraient avec force *la précession des lésions nerveuses sur les lésions cutanées.*

L'observation d'une jeune malade dont la lèpre a été méconnue par des médecins et des dermatologistes éminents trouve sa place ici :

OBS. V. — Mlle R..., 22 ans, race blanche. Vient consulter le 16 février 1948.

En mai 1947, à la suite d'une scarlatine (état d'anergie?) elle a constaté l'existence de deux petites taches chamois *à peine visibles*, une sur la phalange du pouce droit, l'autre sur le bord interne de l'avant-bras droit. A un examen des plus attentifs on ne découvre que deux minuscules macules achromiques presque inapparentes sur le côté droit du cou.

En somme, lésions cutanées des plus minimes, presque invisibles et qui sont des trouvailles d'examen.

L'examen neurologique révèle une anesthésie aux trois modes sur presque toute la jambe droite et la plus grande partie des pieds avec plaques d'anesthésie aberrantes sur la cuisse droite. Sur la partie posté-

rière de l'avant-bras droit, sur le pouce droit, le bord interne et externe de l'avant-bras la sensibilité est diminuée ; à gauche, des plaques irrégulières d'anesthésie se révèlent dans les régions antérieures et postérieures du membre inférieur, cette anesthésie est sans dissociation mais la piqure et la température sont plus altérées que le tact. Sur les plaques d'anesthésie on constate une superposition exacte des troubles sympathiques : suppression de la sueur et de l'horripilation.

Examen des nerfs. — *Cubitaux hypertrophiés. Sc. pop. ext. dr. comme une grosse plume d'oie, irrégulier. Sc. pop. ext. g. palpable comme une plume de poulet.* Hypertrophie légère d'une branche du *plexus cervical superficiel*. Tous ces nerfs sont hyperesthésiques à la palpation. Réflexes : achilléen droit aboli, patellaires diminués, styloïdiens abolis, ainsi que le tricipital au coude droit. Douleurs en coups de canif dans les jambes, sensibilité vive au moindre choc.

Un interrogatoire plus précis nous apprend alors que Mlle R... a quitté l'Indochine, où elle était arrivée à l'âge de 20 mois, en 1946. Au cours du voyage de retour en avion apparaît, à Calcutta, une ampoule au pied droit qui crève et laisse un plaie atone et incolore de 2 cm. de diamètre *qui met 6 mois à guérir* ; en hiver 1946, 2^e ampoule sur la partie externe de la jambe droite avec croûte escharotique qui fut attribuée à une brûlure par bouillotte, elle mit *5 mois à guérir* ; il existe une pléiade ganglionnaire inguino-crurale à droite.

L'état général est excellent ; bon appétit ; sommeil parfait. Les troubles de la sensibilité sont passés inaperçus de la malade et de son entourage.

Tout dans cette observation plaide en faveur de la précession des symptômes nerveux sur les lésions cutanées (plaies trophoneurotiques). *Il semble bien que la révélation dermatologique, si minime qu'elle fût, s'est produite à la faveur d'une anergie causée par la scarlatine.*

Il ne semble cependant pas s'agir d'une forme tuberculoïde ; le mucus nasal est en effet positif : b. de HANSEN isolés et en globis, les « scraps » cutanés sur les macules chamois et en peau saine montrent des b. de H. isolés. Cette malade a vu ses taches s'effacer et a été stabilisée par le traitement sulfoné au point que le mucus nasal est devenu négatif en 1952 pendant que la peau ne montrait plus que des bacilles extrêmement rares.

Ainsi donc une lèpre à tendance lépromateuse nette *peut débiter par une forme nerveuse pure sans lésions cutanées.*

Obs. VI. — HUYNH CONG T..., Annamite, 30 ans. A quitté la Cochinchine depuis 5 ans. Je l'examine dans le service de M. SÉZARY à l'Hôpital Saint-Louis le 25 juillet 1935 pour une lésion *unique* de la région axillaire gauche, largeur 16 cm., hauteur 9 cm., qui, à partir d'un point rouge, a mis 8 ans à se développer excentriquement. Cliniquement et histologiquement il s'agit d'une lésion nettement tuberculoïde (v. fig. 1). Il n'existe pas de troubles appréciables de la sensibilité sur la lésion mais les nerfs *cubitaux et sc. pop. ext. des deux côtés* sont hypertrophiés et sensibles à la pression ; dans le territoire de ces nerfs il n'existe aucune lésion cutanée, cela fait présumer *l'antériorité des lésions nerveuses*. Ce malade a été perdu de vue.

Dans l'*International J. of leprosy*, en collaboration avec BABLET, j'ai publié une étude sur la lèpre tuberculoïde en Cochinchine, J'y ai signalé plusieurs cas avec lésions cutanées minimales et lésions nerveuses importantes : chez BUI VAN HAI (obs. VI) l'anesthésie de la jambe, les



Fig. 1. — Lésion tuberculoïde mininale achromique chez une Annamite. La lésion est apparue il y a six mois (cf. Obs. 1 de la Société de Dermatol.).



Fig. 1. — Lépre tuberculoïde à extension centrifuge. Lésion unique ayant débuté il y a huit ans. Annamite 30 ans (Observation 6).



Fig. 4. — Léprides tuberculoïdes érythémato papuleuxes des genoux apparues après 24 ans de latence (*Observation 8*).



Fig. 3. — Lépride tuberculoïde achromique de la jambe chez une métisse indochinoise. La lésion restée latente pendant 7 ans s'est entourée d'érythème et de desquamation à la suite d'une rougeole (*Observation 7*).

algies et les symptômes paresthésiques avaient précédé de 4 ans les lésions cutanées; chez LUONG TANG (obs. IV) qui n'avait qu'une lépride unique du front les cubitaux hypertrophiés et douloureux pouvaient être suivis jusqu'à mi-bras.

Plus récemment j'ai publié en collaboration avec M. BOLGERT dans le *Bulletin de la Société Française de Dermatologie* 1951 sous le titre « Trois cas de lésions lépreuses minimales », les observations de trois malades de race noire originaires des Antilles. Je projette les photographies de deux d'entre elles (la troisième, dont il a été question plus haut, ne présentait aucune lésion cutanée). Ces 2 malades avaient des lésions dermatologiques à peine visibles, la première (obs. 1) présentait 4 petites taches dépigmentées (v. fig. 2), son MITSUDA était négatif, la seconde (obs. 3) avait une tache malaire unique dépigmentée et érythémateuse avec micro-papules en bordure. MITSUDA nettement positif. Toutes ces lésions présentaient des troubles sensitifs et leur structure histologique était nettement tuberculoïde. *Les lésions de névrite étaient très importantes : nerfs augmentés de volume (crayon plume d'oie), flexueux, moniliformes*; elles étaient certainement antérieures aux lésions cutanées qui ont débuté dans l'obs. 1 depuis six mois dans l'obs. 3 depuis quelques semaines.

Les lésions cutanées ont répondu à la thérapeutique sulfonée et ont rapidement disparu, les lésions des nerfs se sont améliorées et continuent à s'améliorer progressivement. La preuve bactériologique manque : pas de bacilles vus dans le mucus nasal et dans les lésions. Pour les détails je renvoie aux observations déjà publiées.

OBS. 7. — Mlle D... 25 ans, métis franco-laotienne. En 1943 elle se blesse à la jambe gauche, face externe, en se laissant glisser le long d'une corde lisse, après cet accident il reste une surface arrondie, pièce de deux francs, achromique, glabre, insensible dont elle ne s'est jamais occupée. En mai 1951 (elle est en France depuis 4 ans 1/2) elle contracte la rougeole (anergie), au déclin de la rougeole la tache achromique de la jambe s'entoure d'une auréole érythémateuse (v. fig. 3) qui s'étend à la jambe, au mollet et au pied avec enflure puis desquamation abondante craquelée. Il existe des fourmillements, des douleurs et une abolition de la sensibilité aux trois modes sur les lésions.

En même temps apparaissent sur toute la surface du tégument des lésions de généralisation, 50 à 60, érythémato-pigmentées, brunâtres, infiltrées (je vous en projette une photo). Toutes ces lésions aussi bien à la jambe que sur le corps ont une structure tuberculoïde. MITSUDA négatif (anergie). Pas de bacilles acido-résistants. La triade de LEWIS au bouton d'histamine est normale sur la peau non atteinte et ne se produit pas sur la peau de la lésion achromique de la jambe.

Le sc. pop. ext. g. est palpé comme un petit crayon, flexueux et moniliforme; l'examen électrique des muscles révèle une R. D. partielle dans le territoire du même nerf; la malade accuse de l'engourdissement, des fourmillements, de petites douleurs, une sensation de fatigue musculaire et une nette diminution d'agilité à la marche dans le même secteur de distribution nerveuse.

En somme lésions minimales de la jambe restées latentes pendant sept ans; à la suite d'une rougeole confirmée, érythème local autour de la région achromique et lésions de généralisation. Grosses lésions nerveuses dans la région du sc. pop. ext. g., ces lésions semblent au moins

contemporaines de la lésion de la jambe, c'est-à-dire antérieures à la généralisation.

Cette malade a été très améliorée par le traitement à la sulfone-mère.

Obs. 8. — Un Belge M. C..., observation publiée en collaboration avec M. BOLGERT, à la Société Française de Dermatologie en mai 1952, présente sur les genoux des lésions érythémateuses qui ne permettent aucun diagnostic clinique précis (v. fig. 4). Une biopsie évoque une structure de lèpre tuberculoïde (M. BOLGERT); un examen plus précis révèle l'existence de lésions nerveuses importantes : *cubitaux hypertrophiés, et flexueux, sc. pop. ext. hypertrophiés, irréguliers et sensibles à la pression*. On apprend en même temps que ce malade a travaillé au chemin de fer du Katanga, zone d'endemicité lépreuse, en 1928. Il réside à Paris depuis 24 ans soit autant de latence, les lésions cutanées datent en effet de deux mois seulement. Il est plus que probable que les hypertrophies nerveuses se sont développées antérieurement et pendant la période de latence. MITSUDA très positif phlycténulaire. Pas de bacilles a. r. dans la peau et dans le mucus nasal. Pas de troubles de la sensibilité sur les lésions.

Disparition presque complète des érythèmes après un traitement de deux mois à la sulfone-mère. Les nerfs ont diminué de volume.

C. — COMMENTAIRES

Pour les trois premières observations la prudence commande de rester dans une position de réserve au point de vue du diagnostic de lèpre lui-même. Le critérium de la constatation du bacille manque en effet et il n'existe pas de lésions cutanées. Cependant la *généralisation des hypertrophies à plusieurs troncs nerveux* permet à bon droit d'affirmer que ces cas sont plus que suspects de lèpre. *Aucune autre maladie connue* ne peut produire de semblables lésions. Dans un de ces cas il y avait nettement des troubles neurologiques, sensitifs et moteurs dans la sphère du sc. pop. ext.; dans un autre cas la malade était sœur d'une lépreuse avérée; ce fait vient fortifier l'hypothèse d'une lèpre nerveuse pure; dans l'absolu nous ne pouvons retenir en faveur de notre thèse la positivité +++ de la réaction de MITSUDA car la malade en cause pouvait être soupçonnée d'avoir été touchée par le bacille de KOCH, néanmoins l'importance d'une réaction de MITSUDA *phlycténulaire* était plutôt en faveur de la maladie de HANSEN.

Toutes les techniques habituelles ont été mises en œuvre pour la recherche du bacille.

Chez l'Annamite de l'obs. 4, nous avons même fait une série d'injections de bleu de méthylène pour déceler par la couleur des lésions éventuellement inapparentes; nous avons aussi essayé sur le conseil de M. le Professeur GOUGEROT des injections de 1/2 cm³ de sérum artificiel suivies de malaxation du nerf

hypertrophié, d'aspiration et d'étalement sur lame du liquide aspiré, le résultat a été constamment négatif ; les tests cutanés négatifs à la cuti et à l'intradermo-réaction et faiblement positifs au Mitsuda permettraient de soutenir la présomption en faveur de la lèpre chez ce malade. L'épreuve à l'iodure de potassium a été négative.

Il ne pouvait être question, pour ces cas, de vérification histologique puisqu'il n'existait pas de lésions de la peau ; nous n'avons pas cru devoir faire de biopsie nerveuse en raison des accidents possibles.

En ce qui concerne les 6 observations de lèpres minimales, la constatation de bacilles de HANSEN n'a été possible que dans l'obs. 5 qui est particulièrement instructive. Dans les 5 autres observations ce critérium manque, mais les images histologiques des lésions ont permis de poser le diagnostic de tuberculoïdes. *Dermatologiquement et neurologiquement (troubles de la sensibilité) il s'agissait de lésions lépreuses.*

Pour les malades qui ont pu être traités le *critérium thérapeutique a été nettement positif* : les lésions ont été rapidement améliorées par la sulfone-mère. Cette thérapeutique a été plus efficace sur les lésions cutanées que sur les lésions nerveuses néanmoins on a pu constater une diminution marquée de ces dernières sur plusieurs d'entre eux : la malade de l'obs. 7 en particulier a vu disparaître les troubles moteurs, électriques et sensitifs constatés dans la sphère du sc. pop. ext.

Jc n'ai pas traité le malade de l'obs. 4 lui laissant le bénéfice du doute.

Je pense que dans tous ces cas la porte d'entrée a été cutanée ; dans ceux qui sont dermatologiquement sans symptômes, aucune lésion ne s'est développée à la porte d'entrée. Dans certains cas à lésions minimales il semble bien que les premiers troubles cutanés d'inoculation ont suivi l'atteinte du système nerveux. *Il paraît en effet difficile d'expliquer les troubles de la sensibilité dans certaines lésions minimales s'il n'y a pas atteinte des conducteurs nerveux intéressés.*

Ces observations plaident pour des latences prolongées avant l'apparition des symptômes cutanés : 5 ans pour l'obs. 3, 12 ans pour l'obs. 4, 5 ans pour la sœur de l'obs. 3, 4 ans pour l'obs. 5 de la Société de Dermatologie, 24 ans pour l'obs. 8. Ces périodes de latence ont été déterminées par rapport au nombre d'années écoulées depuis que les malades avaient quitté la zone d'endémicité lépreuse. Deux malades témoignent aussi de l'influence néfaste de certaines maladies (scarlatine, rougeole) sur la généralisation de la lèpre.

CONCLUSIONS

Nous avons réuni toutes ces observations parce qu'elles nous semblent intéressantes à divers points de vue qui se rejoignent cliniquement, elles montrent :

1° Qu'il peut exister des cas de lèpres nerveuses pures dermatologiquement asymptomatiques, dans ces cas le diagnostic n'est suggéré que par des lésions nerveuses (4 obs.).

2° Dans de nombreux cas de lèpre il paraît y avoir précession clinique des hypertrophies des nerfs sur les lésions cutanées ; l'importance et la généralisation de ces hypertrophies par rapport à des lésions de la peau très minimes ne peut s'expliquer autrement que par cette précession (6 obs.).

3° Les lésions cutanées minimales de lèpre observées par nous présentaient toutes une structure tuberculoïde, fait qui milite en faveur du début de la maladie par cette forme.

4° La lèpre dermatologique peut apparaître après de longues périodes de latence (24 ans) pendant lesquelles une lèpre nerveuse pure peut passer inaperçue, il est donc très important au point de vue prophylactique d'examiner minutieusement le système nerveux des suspects.

RÉSUMÉ

L'auteur présente plusieurs observations tendant à montrer qu'il existe des cas de lèpres nerveuses pures dermatologiquement asymptomatiques (4 obs.), que dans des cas à lésions dermatologiques minimales les lésions du système nerveux semblent avoir précédé les lésions cutanées (6 obs.). Dans tous ces cas les lésions de début ont été tuberculoïdes ce qui est en faveur du commencement de la maladie par la forme tuberculoïde. La lèpre dermatologique peut apparaître après de longues périodes de latence pendant lesquelles une lèpre nerveuse pure peut être méconnue. Les malades observés ont été très améliorés par le traitement sulfoné.

Discussion.

J. TISSEUIL. — L'idée de précession des symptômes nerveux sur les symptômes cutanés est si séduisante que, dès mes premiers contacts avec les lépreux en 1947, je voulais y trouver une explication de l'invasion du bacille depuis la pénétration à la surface de la peau à tout l'organisme. C'était aussi la même hypothèse qu'avait envisagée LEBŒUF, déjà, en 1913.

Mais avec des prospections étendues, je ne tardais pas à consta-

ter que la lèpre commence beaucoup plus fréquemment par des lésions cutanées isolées que par des lésions nerveuses seules.

Pour ne citer qu'une prospection récente, dans une visite des élèves des écoles de Bamako, j'ai relevé en 1937, 43 porteurs de lésions cutanées tuberculoïdes, dont 2 seulement présentaient de gros nerfs cubitaux, lépromateux et 5 porteurs de gros nerfs cubitaux, sans lésion de la peau, avec troubles trophiques.

Il n'est donc pas possible de parler de précession des lésions nerveuses.

QUELQUES REMARQUES SUR LA SULFONOTHÉRAPIE DANS LA LÈPRE

Par HÉRVÉ FLOCH (*)

A l'occasion de la III^e Conférence Panaméricaine de la Lèpre à Buenos-Aires (9-15 décembre 1951) nous avons eu l'occasion de faire quelques remarques sur la chimiothérapie antilépreuse et plus particulièrement sur la sulfonothérapie par la *Diaminodiphénylsulfone* (Sulfone-mère). Il s'agit bien là d'une question à l'ordre du jour dont il est intéressant de connaître les aspects divers puisque dans ses conclusions, la Conférence de Buenos-Aires a proposé que le thème principal du VI^e Congrès International de la lèpre à Madrid en 1953 soit la sulfonothérapie.

*
**

Depuis octobre 1948 nous utilisons la D.D.S. en Guyane française et nous fûmes les premiers à en préconiser l'emploi systématique chez les lépreux tant par la voie buccale que par la voie intramusculaire (1).

La D.D.S. fut ensuite spécialisée en France sous le nom de Disulone (**). Nous recommandâmes (2) après longue étude les comprimés de 40 mg. de D.D.S. avec ou sans protoxalate de fer (80 mg. par comprimé) mais non les comprimés de 100 mg. qui étaient aussi préparés.

*
**

Rappelons qu'il est capital en sulfonothérapie que la croissance des doses soit lente. Certains de nos malades traités par la D.D.S.

(*) Séance du 9 avril 1952.

(**) Laboratoires Théraplix.

manifestèrent bien une légère intolérance gastrique (l'anémie est négligeable, tout le monde le reconnaît maintenant) mais il nous suffit dans ce cas de diminuer un peu la dose administrée pour en reprendre ensuite l'augmentation. En effet la tolérance croît avec la durée du traitement. C'est ainsi que nous avons eu un malade qui, adapté à la D.D.S. depuis plusieurs mois, absorba sans trouble aucun, durant plusieurs semaines, des doses hebdomadaires de 800 mg. : 20 comprimés de 40 mg. en une fois à jeun (3).

L'anémie avons-nous dit, est négligeable ; elle n'apparaît guère avec la D.D.S. protoxalaté que nous avons coutume d'utiliser et de recommander durant les trois premiers mois de la mise au traitement sulfoné.

*
* *

Voici maintenant quelques remarques que certains Congressistes nous ont faites au sujet de l'emploi de la D.D.S.

Pour la plupart d'entre eux la Sulfone-mère est, *per os*, bien supportée et très active ; l'amélioration débute plus tôt lors de son emploi qu'elle ne le fait avec les autres sulfones. La D.D.S. est en outre très bon marché, elle représente nous a-t-on dit le traitement d'avenir et le plus grand pas qui a été fait en sulfonothérapie, car il permet le traitement de tous les malades dans les pays même les plus pauvres.

*
* *

La Disulone en injections intramusculaires est en général peu utilisée à l'étranger. Trois préparations (Spécialités pharmaceutiques) ont par exemple été mises à la disposition des médecins argentins : 1° La D.D.S. en huile ; 2° la D.D.S. en chaulmoograte d'éthyle ; 3° la D.D.S. en eau gélatinée. Les médecins qui ont essayé les deux premières sont unanimes : ces suspensions huileuses ne sont pas pratiques car difficiles à injecter et difficiles à résorber ; ils les abandonnent. Le « retard » de la D.D.S. en eau gélatinée est insuffisant.

La suspension en eau gélosée à 2 o/oo est, pour nous, indiscutablement bien plus recommandable (4) ; elle peut être préparée sur place et stérilisée par la chaleur ; son prix de revient est minime ; la tolérance et la résorption sont excellentes (en injections intramusculaires de 1 gr. 20 par semaine) ; les taux de sulfonémie sont réguliers et suffisants ; l'élimination urinaire a lieu sans à coups. Il serait selon nous, capital que les médecins intéressés par la question aient cette suspension à leur disposition car il faut qu'ils « pensent D.D.S. » et il est important d'insister, comme nous l'avons souligné (5) et rappelé à diverses reprises (6), sur le fait que lorsque c'est

la voie intramusculaire qui est utilisée on n'a que 8 o/o de réactions lépreuses contre 47 o/o lorsqu'il s'agit de la voie buccale !

*
* *

Revenons à la D.D.S. administrée *per os*.

Plusieurs médecins nous ont dit avoir constaté des « intolérances » et il nous fut présenté quelques malades qui réclamaient un autre produit (Sulphétrone en général).

A ce sujet les remarques suivantes sont nécessaires. Il y a en général assez peu de temps que les léprologues du Sud et du Centre Amérique (les Américains du Nord ne parlent évidemment que de sulfones substitués) utilisent la D.D.S. ; ils la craignent encore un peu et ont tendance à arrêter son administration au moindre trouble. Certains ne semblent pas avoir réalisé tout à fait, comme d'autres en France d'ailleurs, que les doses de D.D.S. doivent obligatoirement être très inférieures à celles des autres sulfones puisqu'il s'agit là du noyau actif de toutes les sulfones disubstitués. Quant aux malades il est manifeste que ce n'est pas en milligrammes de produit actif qu'ils apprécient la tolérance d'une sulfone mais en comprimés.

Souvent on comparait pour juger de la tolérance de la Sulfone-mère un comprimé de D.D.S. avec un de Sulphétrone (par exemple)... ou deux au maximum, et on estimait alors avoir bien prouvé la véracité de la meilleure « tolérance » de ce dernier produit ! Il est capital de remarquer que 200 mg. de D.D.S. quotidiens donnent des taux de sulfonémie analogues à ceux donnés par 3 gr. de Sulphétrone et que ceux-ci sont retrouvés dans les selles dans la proportion de 70 à 80 o/o tandis que la D.D.S. est entièrement absorbée ; la tolérance en question est donc fort compréhensible si elle est fort trompeuse et fort coûteuse !

Il y a là une question psychologique importante au point de vue D.D.S. (en dehors du point de vue commercial naturellement).

*
* *

Il est évidemment absolument injustifié de comparer la toxicité et l'activité d'un comprimé de 100 mg. de D.D.S. avec celle d'un comprimé de 500 mg. de Sulphétrone ! Ceci nous amène à un point que nous considérons comme fort important : nous insistons et avons toujours insisté sur l'intérêt de présenter la Sulfone-mère en comprimés dosés à 40 mg. de D.D.S. seulement ; ainsi on en administre 5 par jour et l'inévitable comparaison de tolérance de comprimé à comprimé n'est plus en défaveur de la D.D.S. C'est

certainement une erreur de présenter la *Diaminodiphénylsulfone* en comprimés de 100 mg. surtout lorsqu'il s'agit de régions où on est encore au début de son emploi et où la concurrence commerciale est grande.

La dose habituelle standard étant 200 mg. par jour on doit assister avec cette forme de présentation (100 mg.) à des faits regrettables.

Bien des médecins par exemple se laissent aller à administrer 4 comprimés par jour ; vraiment ça ne paraît pas énorme 400 mg. de D.D.S. ! Les thérapeutes sont au début très fiers de la tolérance de quelques-uns de leurs malades qui ne font que supporter des doses que nous avons nous-mêmes exceptionnellement administrées, mais lorsqu'ils enregistrent quelques incidents ils accusent la D.D.S. et retournent aux autres sulfones. Répétons-le car ce n'est pas inutile : la dose de 200 mg. est une dose suffisante et c'est la dose « standard » à recommander.

On nous a aussi rapporté le fait suivant : Des enfants étaient au traitement par la D.D.S. 40 (échantillons) ; quand ces comprimés furent achevés, les parents achetèrent la D.D.S. chez le pharmacien (D.D.S. 100) et donnèrent le même nombre de comprimés, d'où intolérance gastrique mise au passif de la D.D.S. Il y a certes beaucoup d'enfants lépreux de par le monde et casser des comprimés de D.D.S. 100 pour leur administrer la dose voulue n'est vraiment pas pratique.

En outre avec les comprimés 100 l'augmentation des doses devient aisément trop rapide ; on est tenté (médecin et malade) de prendre très vite un comprimé, puis deux, et s'il y a intolérance gastrique, c'est que la D.D.S. est vraiment toxique ! Alors qu'il suffit de persister quelques semaines et de « monter » lentement pour faire tolérer remarquablement par la quasi-totalité des estomacs les 200 mg. quotidiens « normaux » de D.D.S.

Trop souvent donc le comprimé de D.D.S. forme une « unité »... comme le comprimé d'aspirine.

A signaler que le docteur HERRERA que nous avons vu en 1950 à Ciudad Trujillo à l'occasion de la XIII^e Conférence Sanitaire Panaméricaine a reçu et utilisé de la D.D.S. 40. Il en reconnaît la grande tolérance et l'activité. Nous sommes persuadés que s'il avait eu à sa disposition des comprimés de D.D.S. 100 lui non plus n'aurait pas été aussi favorable à la sulfone-mère en général.

■
* *

Deux autres remarques intéressantes au sujet des essais thérapeutiques du docteur HERRERA. Il a utilisé des comprimés de D.D.S. 40

au protoxalate de fer enrobés et a observé quelques cas d'anémie dit-il. Il faut selon nous en conclure que si les comprimés de D.D.S. pure peuvent être glutinisés (pour augmenter la tolérance gastrique) ceux au protoxalate de fer sur lesquels le suc gastrique semble devoir pouvoir agir pour augmenter l'absorption du fer ne doivent pas l'être.

*
* *

Quelques incidents nous ont été rapportés encore au sujet du traitement par la D.D.S.

Un médecin a observé chez un malade des œdèmes malléolaires. Aucun des autres léprologues interrogés par nous, n'observa rien de semblable et tous reconnaissent la tolérance parfaite de la *Diaminodiphénylsulfone* par les reins, il s'agit là vraisemblablement d'un cas fortuit où la D.D.S. n'a rien à voir.

Le Professeur BASOMBRIO de son côté nous a dit avoir eu un malade, traité par la D.D.S. buccale, qui a fait deux ictères. Aucun autre léprologue n'a rien constaté d'analogue non plus. La rechute même de l'ictère chez ce malade peut donner d'ailleurs à notre avis à penser qu'il s'agit de tout autre chose que d'un ictère toxique provoqué par la D.D.S.

Nous n'avons pu recueillir, quoique notre attention fut attirée sur cette question, des cas de troubles psychiques provoqués par les sulfones (7).

*
* *

Pour nous, deux présentations de la D.D.S. sont à recommander fortement :

1° La D.D.S. 40 en comprimés (enrobés le cas échéant) et la D.D.S. 40 protoxalatee par la voie buccale;

2° La D.D.S. en eau gélosée à 2 o/oo (1 g. 20, de S.M. par ampoule de 10 cm³) pour injections hebdomadaires retard. C'est la D.D.S. insoluble qui fait le retard; il est inutile (et nuisible) d'y adjoindre un véhicule huileux difficilement injectable et peu résorbable (8).

Toutes les autres présentations jouent indirectement plus ou moins contre la D.D.S. car on met au passif de celle-ci des difficultés techniques banales ou des résultats qui ne proviennent que d'erreurs de posologie qu'il convient donc de réduire au minimum par des présentations les écartant autant que possible.

Le prix de la D.D.S. est évidemment remarquable. C'est ainsi que le docteur HERRERA nous a dit que les comprimés de Disulone 40 lui revenaient à Saint-Domingue à 1 cent (dollar US) les 4 (il en utilise 5 par jour); la Diasone lui coûte 2 cents le comprimé (5 com-

primés par jour ; l'analogie du nombre de comprimés, que l'on retrouve ici, joue indiscutablement cette fois au point de vue tolérance et prix en faveur de la D.D.S.) et conduit à un traitement 10 fois plus onéreux ; la Diamidin (6 comprimés par jour) revient à 2 cents 1/2 le comprimé d'où un traitement 15 fois plus onéreux.

Les 1.500 F (*) intéresse aussi les léprologues étrangers surtout sous ses formes injectables, voie intraveineuse et voie intramusculaire-retard (subtosan) que nous utilisons à Cayenne (9).

Malheureusement ces produits ne sont pas couramment mis à leur disposition. Ajoutons que certains léprologues signalent des résultats intéressants dans les névrites par des injections périnerveuses de 1.500 F, or les névrites posent on le sait (10) un des problèmes actuels les plus difficiles de la thérapeutique antilépreuse.

*
* *

Le T.B. 1 n'est utilisé sur le Continent Américain que sur une petite échelle. Certains léprologues lui sont encore assez favorables, mais ce produit est généralement considéré comme nettement inférieur aux sulfones, ce qui concorde avec nos conclusions (11).

Le docteur LAURO de Souza Lima nous a dit l'avoir complètement abandonné à São-Paulo : résultats bactériologiques peu favorables, résultats cliniques persistant seulement dans les tous premiers mois du traitement.

Institut Pasteur de la Guyane Française.

BIBLIOGRAPHIE

1. FLOCH (H.) et DESTOMBES (P.). — Traitement de la lèpre par la Diaminodiphénylsulfone (1358 F). *Publ. n° 190 de l'I. P. de la Guyane* avril 1949.
2. FLOCH (H.) et DESTOMBES (P.). — Sulfones et fer. Sulfones et anomalies osseuses. *Publ. n° 230 de l'I. P. de la Guyane*, 5 mai 1951.
3. FLOCH (H.) et LECUILLER (A.). — Peut-on considérer une posologie retard de la Diaminodiphénylsulfone administrée par la voie buccale dans le traitement de la lèpre. *Publ. n° 237 de l'I. P. de la Guyane*, août 1951.
4. FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — La sulfone-mère retard en eau physiologique gélosée permet de ne pas pratiquer pour le traitement des lépreux qu'une injection intramusculaire par semaine. *Publ. n° 228, de l'I. P. de la Guyane*, avril 1951.
5. FLOCH (H.) et DESTOMBES (P.). — Rôle de la thérapeutique sulfonée sur l'apparition et l'évolution des réactions lépreuses : réactions léprotiques et tuberculoïdes réactionnelles. *Publ. n° 218 de l'I. P. de la Guyane*, octobre 1950.

(*) Exosulfonyl de Théraplix.

6. FLOCH (H.). — *Réactions lépreuses et traitements sulfonés*. III^e Congrès Panaméricain de Léprologie, Buenos-Aires 9-15 décembre 1951.
7. LOWE (J.). — Sundry experiences in the Chemotherapy of leprosy. *Int. Jl. of leprosy*, 19, n° 1, January-March 1951.
8. FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et DESTOMBES (P.). — Discussions au sujet de l'administration de la D.D.S. en suspension huileuse. *Publ. n° 231 de l'I. P. de la Guyane*, mai 1951.
9. FLOCH (H.) et LECUILLER (A.). — Espacement des injections de 1.500 F en fonction des concentrations sanguines de sulfone en thérapeutique antilépreuse. *Publ. n° 241 de l'I. P. de la Guyane*, octobre 1951.
10. FLOCH (H.) et HORTH (R.). — Intérêt du tocophérol dans le traitement des névrites et des troubles trophiques de la lèpre. *Publ. n° 245 de l'I. P. de la Guyane*, octobre 1951.
11. FLOCH (H.) et HORTH (R.). — L'association sulfone-thiosemicarbazone en thérapeutique antilépreuse. *Publ. n° 252 de l'I. P. de la Guyane*, juin 1951.

PEUT-ON DIFFÉRENCIER LES DIVERS TYPES DE RICKETTSIES PAR SIMPLE INOCULATION A L'ANIMAL ET DANS L'ŒUF ?

Par PAUL GIROUD et JEAN-ALFRED GAILLARD (*)

On reconnaît actuellement cinq types de rickettsioses chez l'homme. Elles correspondent à des affections cliniques dont le diagnostic est le plus souvent effectué sérologiquement et d'une façon rétrospective, les praticiens n'ayant pas encore l'habitude de poser ces diagnostics. Il est cependant bien entendu que le diagnostic absolu de ces affections repose sur l'isolement des souches.

Nous nous sommes demandés si le comportement des divers types de rickettsies sur l'animal et en particulier sur les animaux utilisés couramment au laboratoire, c'est-à-dire : cobaye, souris ou rat, lapin, ne permettrait pas de remplacer le diagnostic sérologique.

Nous avons donc expérimenté tour à tour avec des souches de typhus épidémique, murin, de boutonneuse, fièvre Q et de typhus oriental.

1. GROUPE ÉPIDÉMIQUE. — Nos essais se rapportent à 9 souches de typhus épidémique dont deux sont classiques dans les laboratoires spécialisés : la souche Tunis-Rabta de CH. NICOLLE et la souche Breint ; la souche H. S. P., souche africaine de NICOLLE adaptée à la voie pulmonaire chez le lapin aux dépens de l'exsudat vaginal

(*) Séance du 11 juin 1952.

du cobaye dont on a abaissé la résistance ; la souche W isolée à Varsovie, passée par œuf, par souris et par lapin. La souche K que nous avons isolée à Paris en 1943 d'un malade européen ayant contracté un typhus en Afrique du Nord ; la souche Rubura, isolée par JADIN au Ruanda ; la souche N5 de typhus sporadique, isolée par nous pendant l'hiver 1951 à Paris sur un malade du docteur WORMS ; 2 souches d'Addis-Abeba, isolées sur poux.

On connaît les caractères aujourd'hui classiques de la maladie apparente du cobaye inoculé par voie péritonéale : fièvre à 40° durant en gros une semaine et commençant environ de 6 à 8 jours après l'inoculation. D'autre part, si l'on sacrifie l'animal vers le 15^e jour, malgré la présence presque constante d'un exsudat vaginal plus ou moins abondant, il est très difficile de voir des rickettsies. Cependant, à l'heure actuelle, tout le monde est d'accord pour admettre que les souches épidémiques inoculées par voie péritonéale chez le cobaye, à fortes doses, déterminent chez cet animal une maladie grave avec réaction scrotale et l'animal meurt vers le 20^e jour par intoxication en hypothermie.

Chez le rat et la souris, inoculés par voie péritonéale, *R. prowazeki* détermine une infection inapparente. Cependant, les souches conservent et même exaltent leur virulence. L'infection est transmissible en série par inoculation de broyats d'organe mais on ne peut, néanmoins, adapter les souches sur souris.

Cependant, fait curieux, chez la souris *R. prowazeki*, inoculée par voie nasale, cultive électivement dans les cellules rondes du poumon, comme nous l'avons vu avec A. GIROUD (*An. Inst. Pasteur*, 1942, 68, 137), mais reste localisée à cet organe. Il n'y a pas diffusion. On pourrait pourtant penser que la souche s'est adaptée à son hôte, mais si l'on effectue cette expérience en inoculant cette fois des rickettsies par voie péritonéale, la mort de l'animal est due à l'intoxication par les micro-organismes mais non à leur virulence. La culture locale au niveau du péritoine n'est d'ailleurs abondante que lors du premier passage. Cependant, MOOSER a pu adapter une souche de typhus épidémique que nous lui avons adressée sur des souris atteintes d'ectromélie et ainsi réaliser des passages en série de la souche épidémique sur souris. Ainsi, à part cet exemple unique et très particulier, la culture locale ne se fait bien qu'au niveau du poumon, encore faut-il considérer qu'elle n'est réalisée qu'en cas d'une véritable inondation de l'organe par les rickettsies. Ces caractères expérimentaux de la souche épidémique sont suffisamment particuliers à cette souche pour la différencier de la souche murine et, jusqu'à présent, suivant la conception de NICOLLE et de ses élèves, on doit considérer les deux souches comme deux virus étrangers l'un à l'autre.

2. GROUPE MURIN. — Nous avons étudié 11 souches : souche mexicaine de MOOSER apportée à Paris par ZINSSER en 1932 ; Tunis-Port 1 de NICOLLE et SPARROW ; TMC 3 de Casablanca (G. BLANC, NOURY et BALTAZARD) ; une souche américaine Wilmington que nous devons à la Commission américaine du typhus ; 6 souches en provenance de l'Oubangui-Chari (LE GAC et GIROUD) ; souche Pèreire B6, Hersé E6, Yassesse H6, Bampel I6, Songhé U7, Imbert Y5.

Inoculée dans le péritoine de la souris, *R. mooseri* cultive électivement *in situ*. Il en est de même dans le poumon de cet animal lorsque l'inoculation a été pratiquée par voie nasale.

La culture *in situ* est de même très importante quand l'inoculation est faite dans le cerveau ; on obtient non seulement une culture abondante, mais l'animal présente aussi des paralysies.

L'inoculation sous-cutanée, par contre, ne provoque pas une culture locale mais une infection générale mortelle. Il en est de même chez le cobaye mais chez celui-ci la maladie n'est généralement pas mortelle.

La souris représente, à notre avis, l'animal de choix pour différencier la souche murine de la souche épidémique. En effet, les caractères de virulence que nous venons d'énumérer pour les deux souches, vis-à-vis de cet animal, sont complétés par les caractères de toxicité différents eux aussi pour *R. mooseri* et pour *R. prowazeki*. Celle-ci étant moins toxique, tandis qu'avec la souche murine l'hypothermie chez la souris est obtenue avec des taux beaucoup plus faibles.

L'expérimentation sur d'autres animaux montre, par ailleurs, que les signes classiques, considérés presque comme pathognomoniques de la souche murine, font souvent défaut. C'est ainsi que le signe de NEIL-MOOSER que présente le cobaye après l'inoculation intrapéritonéale, s'il est souvent facile à constater, peut manquer et avec certaines souches comme nos souches africaines, il manquait dans plus de 50 o/o des animaux d'expérience. D'autre part, on observe aussi fréquemment à l'isolement des souches murines, des affections inapparentes.

Chez le lapin, animal présentant une grande résistance aux rickettsies, les lésions locales qui seules sont obtenues, sont proportionnelles aux doses de produit injectées.

La morphologie des rickettsies, d'autre part, semble elle aussi sous la dépendance et de l'animal et de la voie d'inoculation. Chez le cobaye inoculé par voie péritonéale avec la souche épidémique, il est difficile de mettre en évidence des rickettsies dans la vaginale. Il n'en est pas de même chez l'animal inoculé avec une souche murine. L'aspect classique des cellules bourrées de rickettsies décrites par MOOSER est bien connu.

Chez la souris, les différences sont aussi nettes. Avec la souche murine, les aspects sont quelquefois très particuliers. Avec notre souche africaine I6, par exemple, dans les frottis de rate de souris, au premier passage, on voyait de longues traînées de protoplasme colorées de façon différente, formant de véritables pelotons. Ce n'est que lors des passages suivants que nous avons pu voir des rickettsies vraies. Avec cette même souche, nous avons vu des éléments bacilliformes colorés au Giemsa comme des rickettsies et se mettant en bordure des cellules, s'orientant comme de véritables bordures en brosse ; puis ces éléments apparaissent plus ou moins à l'intérieur des cellules tout en conservant leur disposition. Il semblerait que dans ces conditions les rickettsies sont orientées comme la trame même du tissu (*Bull. Soc. Path. Exot.*, 12 décembre 1951, 44, 306).

Lorsque l'on peut réaliser une culture intensive des rickettsies tant épidémiques que murines, il est relativement facile à un travailleur expérimenté de reconnaître la variété sur les simples dimensions. Les rickettsies murines sont beaucoup plus petites que les rickettsies épidémiques. Ces constatations ne sont valables que pour les cultures intensives pulmonaires ou après inoculation à l'œuf, car dans le péritoine du rat, *R. mooseri* peut être longue et flexueuse.

3. GROUPE BOUTONNEUX POURPRÉ. — Nous avons à notre disposition 7 souches : la souche de DURAND (PERNOT), celle de BOISSEAU (Athènes), la souche GIROUD (JUAN), la souche tique Tunis (BALOZET), la souche canine de Brazzaville (PELLISSIER et TRINQUIER), une souche de *R. acari* (ARMSTRONG).

Inoculées par voie pulmonaire, les rickettsies du groupe bouton-neux cultivent mal dans le poumon de souris. On ne voit que quelques rares gros éléments, mais on n'a pas de culture intensive. Puis, après adaptation, la culture devient abondante.

Inoculées par voie péritonéale, la culture est faible, la rate est peu augmentée de volume. Cependant, si ceci est vrai pour *R. conori*, il n'en est plus de même avec notre souche de *R. acari* due à CH. ARMSTRONG. Avec cette souche, en effet, l'inoculation par voie nasale n'occasionne pas de localisation pulmonaire. Les rickettsies vont cultiver électivement dans la rate. Si l'inoculation est intrapéritonéale, la splénomégalie est considérable et contient une quantité énorme d'éléments virulents.

Sur cobaye, l'inoculation intrapéritonéale provoque avec *R. conori* une orchite mais non avec *R. acari*, mais les frottis de vaginale montrent cependant une grande quantité de rickettsies dont la morphologie est d'ailleurs différente de celle des souches murines et épidémiques, beaucoup plus petites et plus trapues. Elles ont ten-

dance à se grouper en amas multiples à l'intérieur des cellules réticulaires dans le cytoplasme et dans le noyau. On n'observe que rarement l'aspect de cellules Mooser du typhus murin où les rickettsies remplissent totalement le protoplasme cellulaire.

D'autre part, avec *R. conori*, il est assez difficile de conserver les souches sur cobaye, celle-ci s'épuisant assez rapidement au cours des passages. Si l'on veut conserver la virulence d'une souche, il est nécessaire d'effectuer des passages discontinus cobaye-glacière à basse température, de façon à éliminer les antigènes les moins résistants qui pourraient immuniser le cobaye (*C. R. Soc. Biol.*, 1941, 135, 308).

L'adaptation à l'œuf, contrairement à l'adaptation pulmonaire, se fait difficilement avec, cependant, de très nombreuses exceptions, comme nous avons pu le constater avec certaines souches, car il y a quelques années, pour obtenir des rickettsies de ce groupe, on s'adressait aux cultures sur Gélose-Tissus, type Zinsser-Fitzpatrick. La souche de rickettsie vésiculeuse *R. acari* cultive intensément dans la membrane vitelline de l'œuf.

4. GROUPE DE LA FIÈVRE Q. — Nous n'avons jamais obtenu de culture intensive avec les souches Italie, Nile-Mile, Bangui dans le poumon de souris.

L'inoculation pulmonaire ou péritonéale provoque une culture très abondante dans la rate. Celle-ci présente une hypertrophie considérable. L'inoculation péritonéale donne, en outre, une culture très abondante dans le péritoine et le foie. Chez le cobaye, la vaginale en est remplie quoiqu'il n'y ait jamais de signe de NEILL-MOOSER. Cet animal présente, en outre, une fragilité particulière de l'intestin et il est fréquent d'observer des perforations intestinales même avec des travailleurs très expérimentés dans la prise des températures.

L'examen des frottis montre une culture extrêmement abondante dans la vaginale, le péritoine et la rate du cobaye; nous avons même vu des cellules de type réticulaire pleines de rickettsies dans le sang du cœur. Les variations morphologiques de *R. burneti* sont grandes. A côté d'éléments assez petits, assez trapus, on peut voir des rickettsies filamenteuses.

On peut voir aussi de petits bacilles à coloration bipolaire, mais tous les éléments sont très colorés, ce qui rend bien visible la rickettsie qui est la plus petite du groupe (500 mμ). La morphologie de *R. burneti* est plus voisine de celle de *R. acari* que de celle de *R. mooseri*, à la cyanochine on peut constater l'absence de capsule. Chez le cobaye inoculé avec des grosses doses, la mort survient en hypothermie. Avec *R. burneti*, la culture sur œuf est excellente.

5. GROUPE ORIENTAL. — Nous avons étudié les souches suivantes : Karp, Seerangyee et Wolf.

R. orientalis cultive très mal dans le tissu pulmonaire et très bien dans la cavité péritonéale, ainsi que dans le foie et la rate. Chez la souris inoculée par voie péritonéale il se produit une réaction ganglionnaire importante au niveau de la zone d'inoculation. Il y a un exsudat péritonéal abondant, filant, la splénomégalie est très nette, les parois intestinales sont œdématisées.

Les frottis montrent une morphologie tout à fait particulière : au premier passage, on ne voit, en général, pas de rickettsies mais seulement de grandes cellules réticulaires dont le cytoplasme est perforé en nid d'abeilles ; certaines de ces vacuoles montrent soit à leur pourtour, soit à l'intérieur même de la vacuole, de petits points violets-pourpres au Giemsa, qui représentent le virus rickettsien. Dans les passages suivants, les rickettsies apparaissent mais ne sont colorées que par le Giemsa.

Inoculées par voie trachéale chez le lapin, ces rickettsies cultivent mal et sur les frottis on ne voit, en général, que des corps homogènes colorés en rouge par le Macchiavello.

La culture dans la membrane de Descemet de l'œil du lapin, qui était donnée comme un terme de différenciation, n'a pas la valeur qu'on a voulu lui attribuer.

Avec *R. orientalis*, les résultats sont médiocres sur œuf.

De l'étude expérimentale des diverses souches de rickettsies, il résulte que, non seulement il existe des différences marquées dans le comportement de ces souches vis-à-vis des divers animaux utilisés, mais aussi pour une même souche, les résultats peuvent être très différents suivant les conditions expérimentales réalisées.

C'est ainsi que, par exemple, suivant la quantité de produit virulent inoculé par voie péritonéale chez la souris avec une souche murine, on obtiendra avec une dose faible, une culture au siège de l'inoculation, c'est-à-dire, péritonéale ; si l'on augmente la dose, l'infection s'étend à la rate et avec des doses très fortes l'infection sera généralisée. Cependant, si ceci est vrai avec une souche bien adaptée, ce qui se passe à l'isolement semble en contradiction directe avec ce que nous venons d'écrire. En effet, si l'on inocule par exemple une série de cobayes avec le sang virulent d'un typhique en utilisant des doses différentes, il n'est pas rare d'isoler la souche plus sûrement et plus rapidement avec les doses les plus faibles de produit virulent, ceci étant probablement dû à une question d'équilibre entre les quantités d'antigènes et d'anticorps présents tous les deux dans le produit inoculé.

Les phénomènes intervenant dans le déclenchement des diverses

formes de maladies expérimentales sont encore très mal connus et complexes. Néanmoins, en ce qui concerne les rickettsioses, l'expérimentation sur l'animal et sur l'œuf apporte à l'heure actuelle des renseignements de premier ordre pour la différenciation des diverses souches entre elles.

EMPLOI DE LA FLAVOQUINE DANS LE TRAITEMENT DU PALUDISME

Par ROBERT COPIN, PIERRE JAME, J. R. MARTIN (*)

Dans une précédente communication, l'un de nous, exposait récemment les résultats d'une expérimentation assez restreinte, concernant l'activité de la Flavoquine dans le traitement de l'accès palustre.

Les quarante-deux observations que nous présentons aujourd'hui, apportent quelques éléments supplémentaires d'appréciation.

Nous nous proposons, à leur lumière, de montrer et de résumer les qualités de cette nouvelle drogue, dans les différentes formes de paludisme qui nous ont été soumises.

La Flavoquine ou Camoquine Américaine est un composé de synthèse dont la formule est : Dichlorhydrate de 4 (3) diéthyl amino-méthyl-4-hydroxyanilino-7-chloroquinoléine.

La dose classique est calculée sur la base de 0,01 g. par kg. de poids et pratiquement représentée par 0,60 g., soit 3 comprimés absorbés en une seule fois. Cependant, des échecs que nous discuterons plus loin, nous ont invités à appliquer plus précisément cette règle de 1 cg. par kg. de poids.

Parfois en présence d'une infestation massive nous avons élevé la dose à 1 g. Lors de la reprise thermique et des phénomènes cliniques nous avons renouvelé les quantités indiquées.

La tolérance semble excellente et nous n'avons eu à déplorer qu'un seul incident : vomissements dans un cas (observation n° 30).

Partant de ces données, nous avons conduit notre expérimentation de la façon suivante :

Après vérification hématologique du parasitisme, ingestion immédiate et en une seule fois d'une dose donnée de Flavoquine.

Nouvel examen sanguin 24 heures après la défervescence, et 5 jours après contrôle de l'infestation par une adrénalino-réaction.

Cette technique nous a été enseignée par le professeur CROSNIER. Classiquement la réapparition des hématozoaires se manifeste dans

(*) Séance du 14 mai 1952.

la première demi-heure. Pour certains de nos malades nous avons fait deux frottis l'un 30 minutes, l'autre 45 minutes après l'injection de 1 mg. d'adrénaline.

Cette épreuve est inoffensive et peut rendre de grands services (VILLAIN). Un examen de la rate est fait, avant, après et également 5 jours après le traitement.

Toutes ces opérations sont consignées dans nos tableaux.

Quelques indications sur nos malades ne seront sans doute pas inutiles.

Tous sont des passagers du transport de troupe S/S Pasteur, où nous sommes « mission médicale ».

La très grande majorité est constituée, par les rapatriés dits normaux, militaires en fin de séjour, quelques autres, sont des rapatriés sanitaires pour paludisme. Nous reviendrons d'ailleurs sur ceci en étudiant les motifs de nos échecs. Nous les avons classés en :

Paludéens confirmés.	44 o/o
Antécédents de type palustre non confirmés.	28 o/o
Aucun antécédent	28 o/o

Dans la première catégorie (Paludéens confirmés), 72 o/o avaient présenté quelques accès de reviviscence (1 à 3), 28 o/o étaient des paludéens chroniques à nombreuses rechutes.

En théorie, tous ces individus avaient été soumis pendant leur séjour à une prophylaxie constante (paludrine ou nivaquine).

A bord, de plus, de Saïgon à Aden celle-ci est prescrite et pratiquée par la paludrine.

(Voir observations dans Tableaux pages 6, 7, 8, 9).

Discussion des résultats :

Ceux-ci doivent être considérés du triple point de vue : Hématologie, Splénomégalie, Hyperthermie.

HÉMATOLOGIE. — Nous avons adopté une symbolique particulière pour figurer le degré de l'infestation de nos malades, chez qui le prélèvement sanguin s'est révélé positif dans 100 o/o des cas, au début de l'accès. 39 de nos malades étaient parasités par *Pl. vivax*, 2 par *Pl. præcox*, 1 par association *Præcox-vivax*.

Le degré de l'infestation était moyen (+) pour la majorité : présence de quelques schizontes ; plus marqué (++) : très nombreux schizontes ; ou très élevé (+++) : présence de schizontes corps amiboïdes et rosaces.

Cette abondance de parasites (++) ou (+++) a été notée chez 8 de nos malades, soit 19 0/0.

L'action de la Flavoquine sur le parasite lui-même est pour certains immédiate. Nous-mêmes, 24 heures après, n'avons rencontré de positivité persistante que chez 4 de nos malades, soit 9 0/0 environ.

Reconnaître les échecs et les expliquer va maintenant nous occuper. Distinguons-les en : échecs vrais, échecs apparents.

— *Echecs vrais* (Observations 14-15-17). — Signalons l'abondance de l'infestation dans ces trois cas figurée par la notation ++ ou +++.

La persistance des parasites à l'examen hématologique est liée pour le 14 et le 15 à la reprise thermique 24 heures après la défervescence comme si aucune thérapeutique n'avait été mise en jeu.

Nous avons dû, là, renouveler et parfois augmenter la dose de Flavoquine. L'examen pratiqué 24 heures après cette rechute fut négatif ainsi que la splénocontraction du 5^e jour.

La qualité des deux malades en cause n'est pas négligeable et doit nous servir à expliquer les résultats.

L'un, paludéen chronique (15), était infesté à *Præcox*, l'autre à *vivax* (14) et rapatrié pour paludisme viscéral évolutif.

Devons-nous en conclure que dans ces cas extrêmes la *Flavoquine* ou bien agit de façon irrégulière, ou bien doit être dosée différemment, en proportion de l'atteinte.

Il est vrai que l'avenir de ces malades nous échappe. Nous ne pouvons affirmer que d'autres rechutes se reproduisent plus particulièrement chez eux.

L'observation 17, quoique échec, doit être vue d'un angle plus aigu, car bien qu'en présence d'un paludéen chronique, la persistance de la positivité ne s'est prolongée que 24 heures après le début de l'accès tout en étant absente 24 heures après la défervescence.

— *Echec apparent*. — Soit le malade 30 pour lequel la reprise thermique et la persistance de l'infestation, semblent devoir être rattachées à des vomissements survenus environ 20 minutes après la prise du médicament qui dût ainsi être rejeté en tout ou partie.

La splénocontraction pratiquée 5 jours après le traitement n'a jamais permis de mettre en évidence aucun hématozoaire ni provoquer aucune modification d'ordre général.

SPLÉNOMÉGALIE. — Nous avons examiné et noté ainsi les splénomégalias de nos quarante-deux sujets.

Splénomégalias franches (+ ou ++) 54 0/0, palpables ou accrochables. Rates percutables ($\pm$) 33 0/0. Absence de splénomégalie (—) 3 0/0.

N ^{os}	Quantité ingérée en g.	Hématologie		Incidents	Rate		Rate 5 jours après accès	Splénocontraction pratique le 5 ^e jour	Durée en jours Observations et antécédents
		Avant traite- ment	Après traite- ment		Avant traite- ment	Après traite- ment			
1	0,60	+	—	0	+	±	±	RAS - H = 0	15 Antécédents Palustres confirmés
2	»	»	—	0	+	—	—	»	10 »
3	»	»	—	0	±	±	±	»	10 »
4	»	»	—	0	—	—	—	»	8 »
5	»	»	—	0	±	±	±	»	7 »
6	»	»	—	0	+	+	±	»	7 »
7	»	»	—	0	+	+	—	»	15 »
8	»	»	—	0	++	+	±	»	14 »
9	»	»	—	0	+	+	—	»	13 »
10	»	»	—	0	+	±	—	»	12 »
11	»	»	—	0	+	±	±	»	12 »
12	0,80	0	—	0	+	+	—	»	7 »
13	1 g.	++ p v	—	0	++	+	+	»	9 »
14	0,60 + 1 g.	++ v	—	0 → 1 g.	++	++	++	»	14 Paludisme viscéral évolutif anémie à 1.500.000 G. R.

17	1 g. x 2	+++ v	+	v	9 main laine + → 1 g.	±	±	±	±	»	»	7	Anémie, Amibiase, Paludisme — 1 accès.
18	0,60	+ v	—	—	0	±	±	±	±	»	»	10	Paludisme viscéral. Amibiase.
19	0,60	+ v	—	—	0	+	+	+	+	»	»	10	Antécédents Palustres non confirmés.
20	»	»	—	—	0	+	+	±	±	»	»	8	»
21	»	»	—	—	0	—	—	—	—	»	»	7	»
22	»	»	—	—	0	+	+	+	+	»	»	15	»
23	»	»	—	—	0	±	±	±	±	»	»	14	»
24	»	»	—	—	0	±	±	±	±	»	»	10	»
25	0,60	+ v	—	—	0	+	+	±	±	»	»	7	»
26	»	»	—	—	0	+	+	+	+	»	»	7	»
27	1 g.	+++ v	—	—	0	+	+	±	±	»	»	9	»
28	0,60	+ v	—	—		±	±	±	±	»	»	14	»
29	»	»	—	—	0	±	±	±	±	»	»	12	» Amibiase
30	0,60 + 1 g.	+++ v	—	—	Vomissements et ↗ 0 → 1 g.	±	±	±	±	»	»	12	»

Splénomégalie : + = accrochable ; percutable ± ; ++ = 1 à 2 travers de doigt ; +++ = grosse rate dépassant de plus de 3 travers de doigt.

(suite)

N ^{os}	Quantité ingérée en g.	Hématologie		Incidents	Rate		Rate 5 jours après accès	Splénocontraction pratiquée le 5 ^e jour	Durée en jours Observations et antécédents
31	0,60	+	—	0	—	—	—	Ras — H = 0	13 Aucun antécédent.
32	»	»	—	0	+	+	—	» »	11 »
33	»	»	—	0	++	+	+	» »	10 »
34	»	»	—	0	—	—	—	» »	13 »
35	»	++	—	0	±	±	±	» »	13 »
36	»	+	—	0	++	+	±	» »	13 »
37	0,60	+	—	0	±	±	±	» — »	10 »
38	»	»	—	0	±	±	—	» »	10 »
39	0,30	»	—	0	+	+	—	» »	8 »
40	»	»	—	0	+	+	—	» »	7 »
41	»	»	—	0	—	—	—	» »	7 »
42	0,60	»	—	0	±	±	±	» »	8 » néphrite albuminique

Splénomégalie : + = accrochable ; percutable ± ; ++ = 1 à 2 travers de doigt ; +++ = grosse rate dépassant de plus de 3 travers de doigt.

Tous nos paludéens à antécédents confirmés, sauf 1, présentaient une splénomégalie de nature variable.

La présence de splénomégalias du même type dans nos deux autres catégories témoigne de l'infestation latente de nombreux sujets non traités ou soumis à une prophylaxie irrégulière.

— 24 heures après traitement on note :

— 27 o/o de rates influencées.

— 73 o/o inchangées.

Soit :

Splénomégalias franches	38 o/o
Rates percutables	45 o/o
Absences de splénomégalias	17 o/o

Cinq jours plus tard : 57 o/o rates influencées ; 43 o/o inchangées.

Soit :

Splénomégalias franches	10 o/o
Rates percutables	47 o/o
Absences de splénomégalias	43 o/o

Nous apercevons dès maintenant l'une des importantes conclusions que l'on peut tirer de ces essais.

Les modifications apportées à la splénomégalie dans un délai relativement bref traduisent l'activité persistante de la drogue, et son élimination relativement lente.

Seul le chiffre des rates percutables, notion essentiellement vague, n'a pratiquement pas varié.

La diminution de la surface percutable qu'il nous a été donné de remarquer est d'une rigueur douteuse pour être envisagée ici.

Avant	24 heures après	5 jours après	Splénomégalie
54 o/o	38 o/o	10 o/o	Franche
33 »	45 »	47 »	Percutable
13 »	17 »	43 »	Absence
Influencée	27 »	57 »	Influencée
Inchangée	73 »	43 »	Inchangée

Par contre la chute du nombre des splénomégalias franches passant de 54 o/o à 10 o/o en 5 jours avec un premier lot non négligeable influencé 24 heures après nous paraît devoir être particulièrement soulignée.

Hyperthermie. — Mises à part les exceptions par échec et reprise thermique classique, la défervescence est, en règle générale, rapide.

Nous avons pu en observer trois aspects différents :

- défervescence immédiate (6 à 7 heures);
- normale : elle revêt le type de la terminaison ordinaire de l'accès palustre;
- défervescence retardée manifestée dans quelques cas par une descente très lente de la température avec état subfébrile persistant 3 à 4 jours;

Le chiffre moyen se situe vers une dizaine d'heures.

Nos essais avec des doses plus élevées que les doses classiques ne nous ont pas permis de remarquer que la défervescence se fit plus rapide ou fût plus rapidement amorcée par cette posologie.

CONCLUSION

— Simplicité de la posologie et de son application qui en fait un médicament de grande valeur dans les petites unités.

— Excellence des résultats, 96 o/o de succès, dans les accès palustres de reviviscence. Les 4 o/o d'échecs déjà signalés par les auteurs anglo-saxons ont été rencontrés chez des paludéens chroniques atteints de tares viscérales importantes.

— Dans ces cas la posologie devrait peut-être se trouver remaniée en fonction de l'infestation et des tares viscérales.

— Action remarquable sur le parasitisme sanguin et également sur la splénomégalie et ce plusieurs jours après la cessation du traitement.

— Amendement rapide de tous les phénomènes cliniques.

(Travail de la mission médicale du S/S Pasteur).

PL. BERGHEI

ET RECHERCHE DE MÉDICAMENTS ANTIPALUDIQUES

Par JEAN SCHNEIDER, GEORGES MONTEZIN et ODETTE BIHEU (*)

Nous avons précédemment rapporté ici même (1) les résultats préliminaires d'essais faits au laboratoire concernant l'action de quelques médicaments antipaludiques sur *Pl. berghei*.

Dans cette première note, nous avons insisté sur l'intérêt que devait, *a priori*, présenter une telle étude chez un mammifère facilement utilisable au laboratoire comme la souris. Nous pensions être en droit d'espérer obtenir des résultats plus directement applicables à l'homme, si, au lieu d'employer comme jusqu'à présent des *plasmodium* aviaires, on pouvait faire d'emblée une étude à la fois thérapeutique et toxicologique sur le même animal. Cette

(*) Séance du 9 juillet 1952.

possibilité ne pouvait s'envisager jusqu'alors que chez le singe, animal beaucoup trop rare pour que l'on puisse l'employer pour la recherche systématique au laboratoire.

Dans notre note préliminaire nous avons déjà donné quelques résultats d'expériences concernant l'activité antipaludique de la praéquine (Plasmochin), de l'érimon (atébrine, mépacrine, quina-crine) et de la résochin (nivaquine, chloroquine).

Quelques mois plus tard (2) nous avons exposé une technique d'utilisation de *Pl. berghei* au laboratoire, indiquant quelles étaient les conditions optima pour obtenir une maladie dont les caractères étaient constants pour la souris : déclenchement régulier d'une parasitémie en moins de 24 heures, infestation progressivement croissante et constamment mortelle.

Dans cette note nous donnions quelques chiffres concernant des essais faits avec la quina-crine, la nivaquine, la quinine.

Depuis lors (soit près de trois ans), nous avons étudié systématiquement vis-à-vis de *Pl. berghei* l'activité de la plupart des médicaments antipaludiques, en utilisant notre test du traitement curatif, et c'est ainsi que nous avons comparé l'activité de : la Quinine, la Praéquine (Plasmochin), la Rhodoquine (710 F), la Quina-crine (érimon, Mépacrine, Atébrine), la Nivaquine (Résochin, Chloroquine), la Métachloridine, la Pentaquine, l'Isopentaquine, le Proguanil (Paludrine, M. 4888, Chloriguane), la Primaquine, et enfin, tout dernièrement, le B.-W. 50-63 (Daraprim, Malocide).

Les résultats de ces essais nous ont permis, pour chacun de ces médicaments, de fixer une dose minima active par voie orale et par voie sous-cutanée.

Dans notre test du traitement curatif, seul employé dans nos essais antipaludiques sur *Pl. berghei*, cette dose correspond à la dose minima qui, répétée quotidiennement pendant 5 jours à partir du lendemain de l'infestation (date à laquelle les parasites sont toujours constatés dans le sang périphérique) fait disparaître ces parasites pendant une période minimum de 3 jours après la fin du traitement, alors que tous les témoins présentent déjà une infestation massive.

Nos résultats sont rapportés dans le tableau ci-après :

A la lecture de ce tableau, on peut constater la très grande différence d'activité de certains médicaments par rapport à d'autres.

Nous avons, en 1947, rapporté avec D. BOVER et PH. DECOURT (3), les résultats obtenus vis-à-vis de nos tests sur *Pl. relictum* et *Pl. gallinaceum* avec la plupart des médicaments qui sont étudiés ici.

Nous avons, depuis, complété cette étude pour les produits nouveaux non étudiés à l'époque.

TABLEAU I

Activité comparée de divers antipaludiques chez la souris infestée par *Pl. berghei* (Test du traitement curatif).

Produits expérimentés	Doses minima actives en mg./kg.		Toxicité souris D. L. 50 en mg./kg.		Indice chimiothérapique C/T (C=1)	
	voie s.-c.	voie buccale	voie s.-c.	voie buccale	voie s.-c.	voie buccale
Quinine (sulfate)	125	200	400	625	1/3,6	1/3,1
Præquine (chlorhydrate). . .	> 15	inactif	15	30	≥ 1	nul
Rhodoquine (chlorhydrate) . .	> 10	inactif	20	20	≥ 1	nul
Nivaquine B. (base) (*) . . .	2,5	2,5	150	400	1/60	1/160
Pentaquine (monophosphate). .	20	20	100	150	1/5	1/7,5
Isopentaquine (oxalate) . . .	10	20	20	20	1/2	1
Primaquine (phosphate) . . .	5	5	100	100	1/20	1/20
Quinacrine (chlorhydrate) . .	5	5	300	800	1/60	1/160
Proguanil (acétate)	12,5	12,5	17,5	≥ 17,5	≤ 1	≤ 1
Métachloridine	25	15	1.000	1.250	1/40	1/80
B.-W. 50-63 (chlorhydrate) .	0,25	0,25	20	25	1/80	1/100

(*) Les chiffres sont exprimés en base, le sel utilisé étant le sulfate.

Dans le tableau II ci-joint, nous rapportons les indices chimiothérapiques comparatifs pour tous les produits utilisés sur *Pl. berghei*, *Pl. relictum* et *Pl. gallinaceum*.

Ce tableau permet de constater les très grandes différences observées parfois entre les activités de certains produits sur *Pl. berghei* et sur les *plasmodium* aviaires : *Pl. gallinaceum* et *Pl. relictum*.

Nous avons déjà souligné dans notre note de 1947 qu'il était illusoire de vouloir transposer directement chez l'homme les résultats obtenus au laboratoire.

Nous avons rappelé le très grand intérêt du test de SERGENT sur *Pl. relictum* du canari dont les résultats, à notre avis, se rapprochaient de ce que l'on observait en clinique humaine, alors que les résultats obtenus avec les tests utilisés sur *Pl. gallinaceum* étaient parfois décevants, et nous avons donné comme exemple le cas de la Métachloridine dont le coefficient thérapeutique vis-à-vis de *Pl. gallinaceum* était très élevé, alors qu'il était bien moindre sur *Pl. relictum*.

Or, l'expérimentation chez l'homme, comme nous l'avons

TABLEAU II

*Indices chimiothérapiques (C/T — C = 1) comparés vis-à-vis
de Pl. berghei, Pl. relictum, Pl. gallinaceum
(voie sous-cutanée).*

	Quinine	Præ- quine	Rhodo- quine	Niva- quine B	Penta- quine	Isopen- taquine	Prima- quine	Quina- crine	Pio- guanil	Méta- chloridine	50-63 B.-W.
<i>Pl. berghei</i> , souris (a) Traitement curatif.	1/3,6	≥ 1	≥ 1	1/60	1/5	1/2	1/20	1/60	1	1/40	1/80
<i>Pl. relictum</i> canaris (b). Traitement précoce.	1/8	1/120	1/40	1/30	1/200	1/160	1/200	1/24	1	1/4	1/80
<i>Pl. gallinaceum</i> , poulets (c) Traitement précoce.	1/50	1/100	1/40	1/150	1/1.000	1/200	1/400	1/30	1/12,5 (d)	1/2.000 (d)	1/800

(a) Traitement curatif pendant 5 jours.

(b) Traitement préventif pendant 6 jours.

(c) Traitement préventif pendant 8 jours.

(d) Traitement par voie buccale.

montré à la même époque avec D. MÉCHALI (4), confirmait ce fait, la Métachloridine s'étant montrée un très mauvais antipaludique vis-à-vis des *plasmodium* humains.

De nombreux auteurs : GOODWIN (5), THURSTON (6), HILL (7) et BLACK (8) ont étudié l'activité des médicaments antipaludiques sur *Pl. berghei* et certains d'entre eux ont montré que, comme la Métachloridine, d'autres médicaments, médiocres antipaludiques chez l'homme (sulfamides et sulfones) avaient une activité indiscutable et très grande vis-à-vis de *Pl. berghei*.

Pour notre part, nous avons constaté aussi de très grandes inégalités d'action parmi les différents antipaludiques vis-à-vis de ce *plasmodium* : C'est ainsi que le Proguanil (Paludrine) qui est un excellent schizonticide chez l'homme, est un médicament dont l'activité vis-à-vis de *Pl. berghei* est très médiocre puisque la dose minima active de ce produit n'est même pas la moitié de la dose 50 o/o mortelle.

Il est à noter cependant que dans ce cas le coefficient chimiothérapique du Proguanil est aussi très médiocre vis-à-vis de *Pl. relictum*. Ce fait peut avoir une certaine importance car l'on sait qu'il a été découvert des souches de paludisme humain spontanément résistantes au Proguanil. Dans ce cas, on pourrait imaginer que les résultats de laboratoire et les inégalités d'activité observées vis-à-vis des différents *plasmodium* auraient pu faire suspecter ce fait.

Par ailleurs, nous avons constaté que le B.-W. 50-63 (Dara-prim, Malocide) s'est montré particulièrement actif vis-à-vis de *Pl. berghei* ; c'est celui dont l'indice chimiothérapique est le plus élevé, alors qu'en clinique humaine il se montre d'une activité comparable à celle de la Nivaquine.

La Nivaquine (Resochin, Chloroquine), la Quinacrine (Atébrine, Mépacrine) ont des coefficients chimiothérapiques exactement comparables vis-à-vis de *Pl. berghei*, alors que la Nivaquine qui s'est montrée, chez l'homme, un médicament plus rapidement actif que la Quinacrine, a un coefficient chimiothérapique plus élevé sur *Pl. relictum* et 5 fois plus élevé sur *Pl. gallinaceum*.

Enfin, il faut noter que les médicaments considérés comme gaméticides ont une activité à peu près nulle vis-à-vis de *Pl. berghei* :

La Præquine (Plasmochin) et la Rhodoquine ont des coefficients chimiothérapiques inférieurs à 1 ; la Pentaquine et l'Isopentaquine ont, elles aussi, des coefficients chimiothérapiques (*) faibles et

(*) Nous rappelons ici que l'indice chimiothérapique correspond pour les pharmacologistes au rapport $\frac{C}{T}$, C représentant la dose minima active et T la dose léthale 50 o/o.

seule la Primaquine présente un coefficient chimiothérapique intéressant bien que très inférieur au coefficient obtenu vis-à-vis de *Pl. relictum* et de *Pl. gallinaceum*.

Nous savons fort bien qu'il ne faut pas attribuer une valeur absolue à ces coefficients : C'est ainsi que le Proguanil (Paludrine) qui, de l'avis de tous les auteurs, est un médicament très peu toxique chez l'homme, a un C/T particulièrement médiocre, alors que la Métachloridine, mauvais médicament antipaludique et dont la toxicité en clinique humaine n'est pas négligeable aux doses nécessaires pour être active, a, chez l'animal, un indice chimiothérapique très satisfaisant vis-à-vis de *Pl. berghei* et remarquable vis-à-vis de *Pl. gallinaceum*.

Ainsi, après trois ans d'essais de médicaments antipaludiques sur *Pl. berghei*, nous pensons pouvoir exprimer l'opinion suivante :

Pl. berghei peut être utilisé au laboratoire pour la recherche des antipaludiques.

La régularité de la maladie obtenue chez la souris et la grande simplicité de l'interprétation des résultats thérapeutiques obtenus chez cet animal, font que ce *Plasmodium* apporte de nouvelles possibilités expérimentales, mais il faut mettre en garde les chimiothérapeutes quant à un entraînement sur la voie d'une trop grande facilité, et nous estimons qu'il ne faut pas, au risque de méconnaître l'activité antipaludique de certains nouveaux produits, utiliser ce seul *plasmodium* pour la découverte des médicaments antipaludiques.

Nous jugeons donc indispensable pour toute investigation systématique, de conserver au laboratoire, à côté de *Pl. berghei*, des souches de *Pl. relictum* et de *Pl. gallinaceum* qui, toutes trois, devront être utilisées parallèlement, et nous estimons aussi que le test de ROEHL sur *Hæmoproteus paddæ* ou qu'un test analogue (sur *Hæmoproteus columbæ* par exemple) est nécessaire pour compléter toute étude sérieuse de chimiothérapie du paludisme.

En conclusion : Des recherches expérimentales utilisant divers hématozoaires et non pas une seule espèce, permettront de découvrir et de préciser l'activité antipaludique de nouveaux médicaments. Les résultats de telles recherches de laboratoire autoriseront à entreprendre, dans les meilleures conditions, avec le minimum d'hésitations et d'incertitudes, l'expérimentation clinique qui, bien entendu, demeure le seul critère valable dans l'appréciation de la valeur exacte de la découverte de tout nouvel antipaludique.

(Travail du Laboratoire de chimie thérapeutique,
Institut Pasteur).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SCHNEIDER (J.), DECOURT (PH.) et MONTEZIN (D.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, **42**, 9, 449.
- (2) SCHNEIDER (J.) et MONTEZIN (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, **43**, 3, 144.
- (3) BOVET (D.), DECOURT (PH.), SCHNEIDER (J.) et MONTEZIN (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 3, 268.
- (4) SCHNEIDER (J.) et MECHALI (D.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, **41**, 3, 274.
- (5) GOODWIN. — *Nature*, 1949, **164**, 1133.
- (6) THURSTON. — *Brit. J. Pharmacol. et Chemo.*, 1950, **5**, 409.
- (7) HILL. — *Ann. Trop. Méd. et Parasit.*, 1950, **44**, 3, 291.
- (8) BLACK. — *Ann. Trop. Méd. et Parasit.*, 1951, **45**, 2, 127.

ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ AMŒBICIDE EXPÉRIMENTALE DU BIS-(P. ARSONOPHÉNYLAMINO)-1.2-ÉTHANE (4.763 R.P.)

Par CHARLES COSAR (*)

Bien que la thérapeutique anti-amibienne dispose depuis longtemps déjà de plusieurs médicaments de constitution chimique variée, elle semble enrayer difficilement l'extension toujours plus grande de la dysenterie amibienne. Il est donc certain que la découverte de substances plus actives et mieux tolérées répondrait à un besoin et que de tels produits trouveraient actuellement un large champ d'application. C'est ce qui explique l'intérêt accru apporté dans de nombreux pays à la recherche de nouveaux dérivés doués d'une activité anti-amibienne élevée.

C'est ainsi, pour ne retenir que les travaux français les plus récents, que les recherches tant expérimentales que cliniques de J. et Th. TREFOUEL et PERRET (9), SCHNEIDER et MONTEZIN (8) et SCHNEIDER et DUPOUX (4) ont mis en relief les remarquables propriétés amœbicides du sulfarside sodique (**) et que R. CROSNIER et ses collaborateurs (1) ont signalé l'intérêt du dibromhydrate d'amino-oxyconessine pour le traitement des différentes formes de l'amibiase aiguë.

De notre côté, nous avons eu l'occasion au cours des deux dernières années, d'examiner dans notre laboratoire l'activité sur l'amibiase expérimentale du rat d'un grand nombre de substances appartenant à des séries chimiques très variées. Il nous paraît utile de rapporter dès maintenant les résultats particulièrement

(*) Séance du 8 octobre 1952.

(**) Amino-2 aminosulfonyl-4 phénylarsinate de sodium = Bémarside (nom déposé Spécia).

intéressants obtenus avec le *bis*-(*p*-arsonophénylamino)-1.2-éthane qui au cours d'essais répétés s'est montré d'une toxicité réduite et d'une activité anti-amibienne puissante et très régulière.

Le *bis*-(*p*-arsonophénylamino)-1.2-éthane a été décrit pour la première fois en 1923 par C. S. HAMILTON (2), mais à notre connaissance rien n'a été publié sur les propriétés thérapeutiques possibles de ce produit.

I. — TOXICITÉ

Administré à la souris par voie sous-cutanée, sous forme d'une solution de sel disodique, le 4.763 R. P. tue 50 o/o des animaux pour une dose de 0,15 g/kg., exprimée en acide libre (*).

Dans les mêmes conditions, le produit administré *per os* est beaucoup moins toxique et il faut en donner 6 g./kg. pour obtenir 50 o/o de mortalité.

Chez le rat, la dose quotidienne maximum pouvant être administrée *per os* 4 jours de suite sans provoquer aucune mort est de 2,5 g./kg.

La grosse différence entre la toxicité du 4.763 R. P. par voie parentérale et *per os* laisse supposer que le produit ingéré ne passe guère dans la circulation générale. Quelques essais d'orientation ont montré effectivement chez le rat et le lapin qu'après administration buccale la quantité d'arsenic éliminée par les urines n'atteint pas 10 o/o de la dose ingérée.

II. — ACTIVITÉ AMOEBICIDE

Nous avons adopté la technique de SCHNEIDER et MONTEZIN (5, 6), on injecte dans le cæcum du raton de 40 à 50 g., après laparatomie, 0,5 ml. d'une culture de 2 à 3 jours d'*Entamoeba histolytica* sur milieu de DOBELL-DESCHIENS. Le traitement est institué 2 jours après l'inoculation ; il est appliqué pendant 4 jours consécutifs en administrant le produit par voie orale, sous forme de sel de sodium en solution aqueuse ; la quantité de sel administrée est dissoute dans un volume tel que l'on donne d'une façon constante 1 ml. pour 40 g. de rat.

Trois jours après la fin du traitement, les ratons sont sacrifiés et l'on procède à des examens microscopiques de frottis de la muqueuse cæcale pour déterminer le nombre des amibes subsistant. Au cours des 12 derniers mois, nous avons réalisé au total

(*) Dans nos essais, nous avons utilisé le 4.763 R.P. sous forme d'une solution aqueuse du sel disodique, mais les valeurs chiffrées que nous indiquons sont toujours exprimées en acide libre.

une vingtaine d'essais, comportant chacun 6 à 8 rats témoins non traités et un nombre variable d'animaux traités par différentes doses de 4.763 R. P.

Les résultats de ces essais sont rassemblés dans le tableau I et la figure I, dans lesquels nous représentons l'état d'infestation du cæcum des rats examinés.

Dans le tableau et sur le graphique, les signes utilisés ont la signification suivante :

- +++ = plus de 10 amibes par champ (grossissement : 470 ×).
 ++ = de 3 à 9 amibes par champ.
 + = de 2 amibes par champ à 1 par 10 champs.
 (+) = 1 amibe pour 10 à 50 champs.
 0 = aucune amibe dans 50 champs.

TABLEAU I

Dose de 4.763 R.P. administrée 4 jours de suite en g./kg.	Nombre total de rats	Rats +++	Rats ++	Rats +	Rats (+)	Rats 0
0 (Témoins)	139	60	49	18	6	6
0,15.	6	0	0	3	2	1
0,31.	26	0	3	4	4	15
0,62	56	3	7	6	11	29
1,25.	110	12	13	7	19	59
2,50.	25	1	2	3	3	16

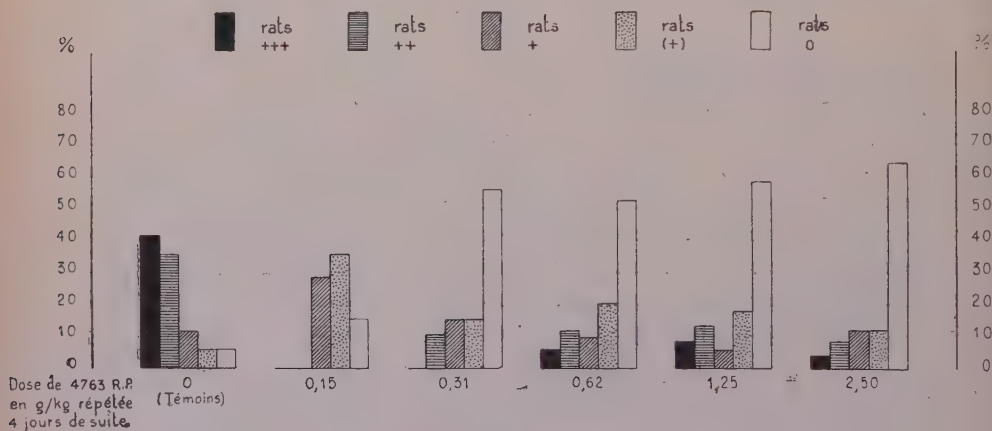


Fig. 1. — *Activité de diverses doses de 4.763 R. P. sur l'amibiase expérimentale.*
 o/o de rats présentant un même degré d'infestation par rapport au nombre de rats mis en œuvre dans chaque série (pour la signification des symboles utilisés, voir le texte).

On voit que par rapport aux témoins, l'activité du produit est déjà évidente à la dose de 0,15 g./kg., qui représente 1/16^e de la dose maximum tolérée. Mais au-dessus d'une dose de 0,31 g./kg., l'action ne varie plus guère et l'on obtient dans tous les cas environ 50 à 60 o/o de guérison, 5 à 10 o/o des cas restant totalement résistants. Encore qu'incomplets, ces résultats sont bien supérieurs à ceux que donnent dans les mêmes conditions d'autres produits, tels que par exemple l'acétarsone et la carbarsone.

Les résultats rapportés ci-dessus ont été entièrement confirmés dans un petit nombre d'expériences réalisées suivant la seconde technique de MONTEZIN et SCHNEIDER (7), par inoculation de rat à rat, qui provoque une infestation très sévère, particulièrement difficile à influencer.

Remarque. — Pour essayer de nous rendre compte si le 4.763 R. P. agit directement sur le amibes ou indirectement par action sur la flore associée, nous avons déterminé comparativement à quelques autres produits, la limite de l'action bactériostatique in vitro du 4.763 R. P. sur le colibacille en milieu préparé selon LWOFF et coll. (3). Les concentrations minimum actives sont données dans le tableau II :

TABLEAU II

Activités bactériostatiques sur colibacilles.

Produits examinés	Concentrations minimum actives
Sulfanilamide.	1/3.000
Sulfaguanidine	1/3.000
Auréomycine	1/200.000
1.218 F. (Sulfarside sodique)	1/15
4.763 R.P.	1/15

On voit donc que le 4.763 R. P., comme d'ailleurs le 1.218 F., est pratiquement dénué d'activité antibactérienne propre et tout porte donc à croire que son activité amœbicide repose sur une action directe vis-à-vis du parasite.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) CROSNIER (R.), DARBON (A.), DUCOURNAN (P.) et COSTEROUSSE (L.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1952, 45, 86.
 (2) HAMILTON (C. S.). — *Am. Soc.*, 1923, 45, 2753.

- (3) LWOFF (A.), NITTI (F.) et TRÉFOUËL (TH.). — *Ann. Inst. Past.*, 1941, 67, 173.
 (4) SCHNEIDER (J.) et DUPOUX (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 741.
 (5) SCHNEIDER (J.) et MONTÉZIN (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1949, 42, 94.
 (6) SCHNEIDER (J.) et MONTÉZIN (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, 43, 413.
 (7) MONTÉZIN (G.) et SCHNEIDER (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 298.
 (8) SCHNEIDER (J.) et MONTÉZIN (G.). — *C. R. Acad. Sciences*, 1951, 232, 2370.
 (9) TRÉFOUËL (J.), TRÉFOUËL (TH.) et PERRET (M.). — *C. R. Acad. Sciences*, 1951, 232, 2273.

*Laboratoires de Recherches Pharmaceutiques
de la Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc,
Vitry-sur-Seine.*

TRAITEMENT DE L'AMIBIASE INTESTINALE

PAR LE BIS-(P.ARSONOPHENYLAMINO)

1-2-ETHANE (4.763 R.P.). PREMIERS RÉSULTATS CLINIQUES

Par JEAN SCHNEIDER et ROBERT DUPOUX (*)

L'amibiase est une affection dont le traitement a toujours été considéré comme un des problèmes les plus difficiles de la thérapeutique des maladies parasitaires.

S'il existe un grand nombre de médicaments dont l'activité immédiate est satisfaisante vis-à-vis d'une phase évolutive de l'affection, il n'en reste pas moins que la plupart de ces médicaments sont parfois mal tolérés et que, même aux prix de ces intolérances, les meilleurs d'entre eux ne sont pas capables d'assurer à eux seuls une guérison définitive de l'affection.

Dans une note présentée par l'un de nous en collaboration avec R. WOLFROMM au Congrès International de l'Amibiase (1) nous avons exposé notre point de vue sur la thérapeutique de l'amibiase en 1950, et confirmé l'opinion de la majorité des auteurs quant à la nécessité d'un traitement prolongé, continu et varié.

A cette époque, nous rapportons les résultats obtenus avec des nouveaux médicaments de l'amibiase tels que la *diiodohydroxyquinoléine*, les *thio-arsenicaux*, les *alcaloïdes* de l'*holarrhena flo-*

(*) Séance du 8 octobre 1952.

ribunda, le tétra-iodophthaléinate de sodium, l'Auréomycine et la Terramycine.

Les conclusions de cette étude qui portait sur des médicaments qui s'annonçaient comme devant avoir un avenir particulièrement brillant, avaient confirmé nos déceptions antérieures quant à l'activité à lointaine échéance de ces nouvelles thérapeutiques dont aucune n'avait pu mettre nos malades à l'abri de rechutes de l'affection.

Depuis lors, nous avons continué nos expérimentations dans le but de trouver un médicament bien toléré, facile à administrer, actif à des doses relativement faibles et permettant d'obtenir si possible une guérison clinique et parasitologique définitive ou, tout au moins, un recul important de l'échéance des rechutes.

Nous avons ici-même rapporté les étapes successives des recherches faites en collaboration avec G. MONTÉZIN qui nous ont permis de mettre au point, au laboratoire, un test d'activité anti-amibienne *in vivo* destiné à sélectionner de nouveaux médicaments anti-amibiens (2-3).

C'est ainsi que, après avoir précisé les conditions d'activité de ce test, nous avons pu mettre en évidence au laboratoire et confirmer ultérieurement en clinique l'activité anti-amibienne d'un produit décrit par J. TRÉFOUËL (4) : le dérivé sodique de l'acide p-sulfamido-o-amino-phénylarsinique (1218 F. ou Sulfarside) (5).

Ce sulfamidé-arsenical s'est montré actif à des doses totales dépassant 30 g. pour un malade adulte. Les difficultés de préparation du dérivé monosodique de l'acide p-sulfamido-o-amino-phénylarsinique nous avaient incités à expérimenter l'acide lui-même et divers autres sels de cet acide, mais si l'activité anti-amibienne se retrouvait avec les autres formes de 1218 F., celles-ci se montraient beaucoup moins bien tolérées que le sel monosodique et provoquaient beaucoup plus fréquemment des manifestations diarrhéiques plus durables et plus importantes que celles dont nous avons déjà parlé dans notre première note consacrée au traitement de l'amibiase intestinale par le Sulfarside (6).

Ces difficultés, ainsi que l'importance des doses thérapeutiques efficaces du 1218 F., nous ont encouragés à poursuivre notre expérimentation et c'est dans le cadre de ces recherches que nous avons été amenés à étudier en clinique dans le traitement de l'amibiase intestinale un nouveau dérivé arsenical : le 4.763 R.P. (*)

(*) BEMARSAL (nom déposé) ou DIAPHETARSINE (nom générique).

Bull. Soc. Path. Ex., n° 6, 1952.

dont l'activité expérimentale a été tout d'abord démontrée au laboratoire par CH. COSAR (7). Avec G. MONTÉZIN, au Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur, nous avons confirmé les résultats de cet auteur et c'est alors qu'au mois de novembre 1951 nous avons commencé nos premiers essais cliniques et les avons poursuivis jusqu'à la date de la présente publication.

Ce sont les résultats de cette expérimentation que nous rapportons aujourd'hui.

Le 4.763 R.P. a été expérimenté simultanément dans le Service de l'Institut Pasteur à l'Hôpital Ernest Conseil de Tunis et à l'Hôpital Beaujon à Paris.

Nous avons actuellement traité plus de 120 malades ; certains de ceux-ci n'ont pas encore pu être revus et nous ne rapportons dans notre note que les résultats obtenus chez les 93 malades pour lesquels nous avons pu avoir des contrôles cliniques et parasitologiques après la fin du traitement.

I. — *Expérimentation de l'Hôpital E. Conseil à Tunis.*

Dans le Service de l'Institut Pasteur, à l'Hôpital Ernest Conseil de Tunis, nous avons traité par le 4.763 R.P. 30 malades atteints d'amibiase évolutive avec présence d'amibes végétatives dans les selles, et 6 malades atteints d'amibiase chronique ou subaiguë dont les selles contenaient des kystes amibiens. Ces malades se répartissent ainsi :

A) *Amibiase évolutive :*

— 27 adultes âgés de 16 à 50 ans

dont 16 hommes	{	9 autochtones nord-africains
		7 Européens
et 11 femmes	{	3 autochtones nord-africaines
		8 Européennes.

— 3 enfants	{	1 Nord-africain de 14 ans
		1 Nord-africain de 10 ans
		1 Européen de 10 ans.

Les doses employées furent précisées peu à peu. C'est ainsi que pour les premières observations, les doses administrées initialement aux adultes ont été progressives : 1 g. pendant un jour, 1 g. 50 pendant un jour, 2 g. pendant les 8 jours suivants.

D'autre part, chez les trois enfants de 10 à 14 ans, des doses un peu moins fortes ont été utilisées : 1 g. 50 par jour pendant 10 jours.

Puis, vue la bonne tolérance de la médication, la plupart des adultes ont été ultérieurement traités à des doses plus fortes, soit 2 g. 50 par jour pendant 10 jours consécutifs.

Les résultats immédiats, dans tous les cas, ont été favorables : les symptômes fonctionnels ont été rapidement améliorés, les selles reprenant un caractère normal dès les premiers jours du traitement, en même temps que s'observait une reprise évidente de l'état général. Les contrôles parasitologiques des selles pratiqués en fin de traitement ont toujours été négatifs.

La surveillance de ces malades a été plus difficile que celle qui a été possible à Paris, du fait que la plupart de ceux-ci, se sentant guéris et quittant l'hôpital, jugeaient inutile de se présenter à nouveau pour des contrôles parasitologiques de leurs selles. Cependant, 13 d'entre eux ont pu être suivis régulièrement pendant des périodes dépassant un mois :

- 1 malade a été suivi pendant 3 mois 1/2,
- 2 » » » 3 mois,
- 3 » » » 2 mois 1/2,
- 2 » » » 2 mois,
- 1 » » » 6 semaines,
- 4 » » » 1 mois.

Les résultats de ces observations prolongées ont, dans l'ensemble, été favorables.

Il faut cependant noter 2 échecs (observations E. CONSEIL, n^{os} 3 et 36) :

Dans le 1^{er} cas, l'échec a été noté 21 jours après la fin du traitement : il s'agissait d'une amibiase particulièrement rebelle évoluant chez un Nord-Africain de 30 ans qui avait été successivement traité sans succès par l'émétine, la Terramycine, le 1218 F., etc... Un traitement au 4.763 R.P. avait été institué à la dose de 2 g. par jour pendant 10 jours et avait amené une sédation de tous les troubles avec une reprise marquée de l'état général ; l'examen parasitologique des selles pratiqué en fin de traitement était négatif et confirmait cette impression. Cependant, les contrôles pratiqués de semaine en semaine montrèrent, à la fin de la troisième semaine, une réapparition des kystes amibiens

dans les selles, qui signalait le premier échec rencontré jusqu'à présent dans le traitement de l'amibiase intestinale par le 4.763 R.P.

Le deuxième échec concerne une femme européenne âgée de 37 ans dont l'amibiase connue depuis trois ans avait résisté à toutes les thérapeutiques connues ; les résultats immédiats du traitement par le 4.763 R.P. avaient été satisfaisants et l'examen parasitologique des selles négatif en fin de traitement. Un examen de contrôle pratiqué un mois après montrait la réapparition d'amibes végétatives non hématophages et de kystes amibiens. Un deuxième traitement par le 4.763 R.P. est actuellement en cours.

B) *Amibiase subaiguë ou chronique*. — Par ailleurs, dans les mêmes conditions, 6 malades (3 hommes autochtones Nord-Africains et 3 Européens dont 2 femmes et 1 homme) ont été traités pour des amibiases intestinales subaiguës ou chroniques confirmées par la présence dans les selles de nombreux kystes amibiens ; ces 6 malades ont reçu le traitement suivant :

— 1 g. 50	par jour pendant	1 jour	} dans 1 cas,
— 2 g.	»	4 jours	
— 2 g. 50	»	2 jours	
— 2 g.	par jour pendant	10 jours	} dans le 2 ^e cas,
— 2 g.	par jour pendant	4 jours	
— 2 g. 50	»	6 jours	} dans le 3 ^e cas,
— 2 g. 50	par jour pendant	10 jours	

cas.

Dans tous les cas les résultats cliniques et parasitologiques immédiats ont été satisfaisants : disparition des troubles et disparition des kystes amibiens à l'examen des selles.

Deux de ces malades ont pu être suivis pendant un certain temps : l'un d'entre eux pendant 3 mois 1/2 après la fin du traitement, l'autre pendant 1 mois ; les examens parasitologiques des selles pratiqués dans ces délais étaient toujours négatifs.

C) *Parasitoses associées*. — Un certain nombre des cas d'amibiase traités par le 4.763 R.P. étaient associés à d'autres parasitoses :

- 7 cas associés à la trichomoniasse,
- 4 cas » la lambliaose,
- 2 cas » une ascaridiose,
- 1 cas enfin d'association amibiase/lambliaose/trichomoniasse.

Dans tous les cas où la trichomoniasse était associée à l'amibiase, le succès immédiat a été constant : en fin de traitement les *trichomonas* avaient disparu des selles.

Par contre, le médicament parut n'avoir aucune action sur l'ascaridiose.

Quant à la lambliaose, son action semble irrégulière et insuffisante : en effet, sur les 4 cas où cette parasitose était associée à l'amibiase, si l'on n'a jamais retrouvé d'amibes aux examens de contrôle, il nous a été donné d'observer, dans 1 cas sur 4, la présence de *lamblia* dès la fin du traitement.

II. — Expérimentation de l'Hôpital Beaujon.

A l'Hôpital Beaujon, nous avons eu la possibilité de traiter et de contrôler nos résultats chez 57 malades dont 24 atteints d'amibiase évolutive et 17 atteints d'amibiase chronique.

En dehors de ces cas, nous avons traité 11 malades atteints d'amibiase associée à d'autres parasitoses.

Enfin, les résultats obtenus chez ces derniers malades nous ont incités à traiter également 5 malades atteints d'autres parasitoses intestinales.

A) *Amibiase évolutive*. — Les 24 malades atteints d'amibiase évolutive étaient tous des adultes dont les âges s'échelonnaient entre 23 et 56 ans ; ils s'étaient présentés à notre Consultation ou avaient été hospitalisés dans notre Service pour des troubles intestinaux évocateurs d'une amibiase intestinale évolutive et chez lesquels l'examen parasitologique des selles avait toujours mis en évidence la présence d'amibes végétales hématophages. Ces malades se répartissent ainsi :

— 19 hommes dont	{	7 ayant contracté leur amibiase en Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie)
		3 en Afrique Equatoriale française (A. E. F.)
		1 en Afrique occidentale française (A. O. F.)
		3 en Indochine
		4 étaient des autochtones algériens
— 5 femmes dont	{	1 n'avait jamais quitté l'Europe
		2 avaient contracté leur amibiase en A. E. F.
		1 en Indochine
		1 en Afrique du Nord
		1 n'avait jamais quitté l'Europe.

Certains de ces malades avaient déjà été traités pour leur amibiase par les médicaments usuels : émétine, Stovarsol, Terramycine, Auréomycine, etc... et présentaient des rechutes ; d'autres n'avaient jamais encore été traités.

Chacun de ces malades a reçu le même traitement standard consistant en l'administration de 2 g. de 4.763 R.P. par jour (en deux prises de 1 g. chacune) pendant 10 jours consécutifs.

Dans tous les cas, nous avons pu observer très rapidement, entre le troisième et le cinquième jour, une rétrocession puis une disparition des signes cliniques caractéristiques de l'amibiase : les troubles douloureux subjectifs, les épreintes, le ténésme, s'amendent habituellement très rapidement, les selles se régularisent en général à partir du quatrième jour et dans tous les cas, en fin de traitement, les malades ont des selles de caractère morphologique normal.

Ces résultats fonctionnels se sont toujours accompagnés d'une amélioration de l'état général : dès les premiers jours du traitement, les malades accusent une sensation de mieux-être et sentent revenir leurs forces.

Dans les 24 cas étudiés, nous avons pratiqué à la fin du traitement des examens de contrôle parasitologique consistant en l'examen direct des selles à l'état frais, aussitôt après l'émission de selles liquides obtenues par purgation saline (30 à 40 g. de sulfate de soude).

Dans tous ces cas nous avons toujours constaté la disparition des parasites en fin de traitement.

Il nous a été possible, pour un certain nombre de ces malades résidant à Paris et n'ayant pas l'obligation de retourner outre-mer, de poursuivre la surveillance clinique et parasitologique : 11 d'entre eux ont ainsi pu être surveillés périodiquement (toutes les semaines ou deux fois par mois) pendant une durée de plus d'un mois : chez ces malades, la guérison apparente a été confirmée cliniquement et parasitologiquement. Ces périodes de surveillance s'échelonnent ainsi :

— 1	malade	observé	pendant	4	mois
— 1	»	»	»	3	mois
— 3	»	»	»	2	mois 1/2
— 1	»	»	»	2	mois
— 3	»	»	»	6	semaines
— 2	»	»	»	1	mois.

B) *Amibiase subaiguë ou chronique*. — Nous avons en même temps traité 17 malades présentant des manifestations amibiennes plus ou moins typiques, souvent larvées, séquelles d'amibiase évolutive ancienne ayant déjà subi divers traitements parmi lesquels les plus modernes : émétine, antibiotiques type Auréomycine, Terramycine, *alcaloïdes de l'holarrhène*, etc... et dont les troubles ont pu être rapportés à l'amibiase qui fut toujours confirmée par la constatation dans les selles d'un nombre important de kystes à 4 noyaux *d'amibes dysentériques*.

Nous avons dans ces conditions traité 17 malades adultes âgés de 24 à 58 ans, dont 11 hommes et 6 femmes.

Parmi les 11 hommes :

— 3 avaient contracté leur amibiase et avaient été traités en Indochine,

— 1 au Moyen-Orient,

— 2 en A.E.F.,

— 1 en A.O.F.,

— 2 en Afrique du Nord (Maroc),

— 1 dans la métropole,

— 1 était un autochtone Nord-Africain arrivé depuis peu en France.

Parmi les 6 femmes :

— 3 avaient contracté leur amibiase en Indochine,

— 2 en A.O.F.,

— 1 en Europe.

Ces 17 malades ont reçu le même traitement que les malades atteints d'amibiase évolutive, soit une dose de 2 g. par jour de 4.763 R.P. (administrée en deux prises de 1 g.) répétée pendant 10 jours consécutifs.

Ici, comme dans les cas précédents, chaque fois que les troubles fonctionnels digestifs étaient patents, nous avons pu assister à une amélioration et à la rétrocession souvent complète des symptômes observés. Dans ces cas d'amibiase souvent ancienne, le facteur « colite spasmodique » a parfois nécessité un complément de traitement par les pansements intestinaux et les antispasmodiques.

Pour ces 17 malades, nous avons pratiqué, comme pour les précédents, un contrôle parasitologique des selles dans les mêmes conditions que celles énoncées ci-dessus, et avons pu constater,

dans la totalité des cas, la disparition des kystes amibiens à la fin des 10 jours de traitement.

Nous nous sommes efforcés ici encore, de contrôler aussi longtemps que possible la solidité des résultats obtenus ; ces contrôles ont été possibles dans 10 cas pendant plus d'un mois :

— 2 malades ont pu être revus périodiquement pendant trois mois consécutifs,

— 1 malade pendant 2 mois 1/2,

— 3 » » 2 mois,

— 3 » » 6 semaines,

— 1 » » 1 mois.

Chez tous les malades suivis régulièrement, il ne nous a pas encore été donné d'observer de rechute clinique ou parasitologique de l'amibiase, sauf dans un cas où, après deux mois, il a été retrouvé des kystes amibiens chez un sujet pour lequel on peut se poser la question d'une nouvelle contamination (foyer familial non traité).

C) *Amibiase associée à d'autres parasitoses.* — Au cours de ces essais, il nous a été donné également de traiter pour amibiase des malades présentant d'autres parasitoses associées : c'est ainsi que nous avons traité :

— 7 cas d'association d'amibiase et de lambliaze,

— 1 » » d'amibiase, de lambliaze et d'anguillulose,

— 1 » » d'amibiase, de lambliaze et de trichomoniasse,

— 1 » » d'amibiase et de trichomoniasse,

— 1 » » d'amibiase, d'ankylostomie et d'anguillulose.

Pour les cas d'association amibiase/lambliaze, il nous a été donné d'observer, dans 6 cas sur 7, des résultats immédiats satisfaisants, mais deux cas seulement ont pu être contrôlés après un certain recul : tous deux étaient négatifs pour les deux parasites, l'un après trois mois, l'autre après un mois. Dans le 7^e cas le médicament a agi sur l'amibiase, mais les *lamblia*s ont été retrouvées à la fin du traitement.

Le cas d'association amibiase/lambliaze/anguillulose, a immédiatement réagi favorablement, de même que les cas d'association amibiase/lambliaze/trichomoniasse et amibiase/trichomoniasse

pour lesquels nous avons pu avoir un contrôle des selles un mois après la fin du traitement.

Par contre, chez le malade atteint d'amibiase associée à une ankylostomiase et à une anguillulose, nous avons constaté, deux mois et demi après le traitement, la présence de nouvelles larves d'anguillules dans les selles. Nous exprimons aussi les plus grandes réserves quant à l'activité éventuelle du 4.763 R.P. sur les ankylostomes.

D) *Lambliae*. — Les résultats favorables obtenus sur certaines parasitoses associées à l'amibiase nous ont incités à traiter des malades indemnes d'amibiase mais atteints de lambliae et c'est ainsi que nous avons traité 5 cas pour lesquels les résultats n'ont pas été aussi satisfaisants que pouvaient le laisser espérer les premiers essais : en effet, sur les 5 cas traités, nous avons observé :

— 1 guérison immédiate à la fin du traitement, sans contrôle ultérieur possible,

— 1 deuxième malade n'avait toujours pas de parasites dans les selles 3 mois après la fin du traitement,

— mais les trois derniers malades constituent des échecs indiscutables de la médication aux doses utilisées :

L'un est un adulte qui fut traité à la dose standard de 2 g. par jour pendant 10 jours et qui présentait encore des formes végétatives de *giardias* à la fin du traitement ; le second, une femme, a été traité aux mêmes doses et très amélioré au point de vue fonctionnel ; elle n'avait plus de parasites un mois après la fin du traitement, mais un examen de contrôle pratiqué trois mois après montrait à nouveau des formes végétatives de *giardias intestinalis* ; le troisième enfin est un enfant de 8 ans qui avait déjà été traité sans succès par la Quinacrine à deux reprises et chez lequel, en raison de son âge, nous avons prescrit le 4.763 R.P. à la dose de 1 g. par jour pendant 10 jours ; le traitement avait été bien supporté mais il présentait, lui aussi à la fin du traitement, de nombreux kystes de *giardias* dans les selles.

*

* *

Résultats d'ensemble. — Ainsi, aux termes de cette expérimentation préliminaire portant sur 120 malades dont 93 ont été contrôlés au point de vue clinique et parasitologique, nous pen-

sons pouvoir affirmer l'efficacité du 4.763 R.P. dans le traitement de l'amibiase intestinale.

Dans tous les cas, le médicament a un effet très rapide sur les symptômes fonctionnels lorsque ceux-ci existent, amène une régularisation des selles dès les premiers jours du traitement, en même temps que s'observe une amélioration considérable de l'état général.

Au point de vue parasitologique, les résultats sont aussi satisfaisants : nous avons toujours noté la disparition des parasites à la fin du traitement dans les 93 cas contrôlés. Connaissant la difficulté des critères de guérison de l'amibiase, nous avons, toutes les semaines, pratiqué des examens parasitologiques des selles chaque fois que cela a été possible ; dans 36 cas nous avons pu le faire pendant des périodes allant de 1 à 4 mois.

Dans trois cas nous avons assisté à une réapparition des parasites ; dans les deux premiers, il s'agissait d'amibiase déjà ancienne et particulièrement rebelle à toutes les autres thérapeutiques, dans le troisième cas, il n'est pas exclu de penser à la possibilité d'une réinfestation.

Nous avons cependant tenu à signaler ces échecs dans cette publication préliminaire, nous réservant de préciser, dans une note ultérieure, les résultats à plus longue échéance de cette nouvelle thérapeutique qui, dès à présent, nous paraît nettement supérieure à toutes celles que nous avons eu la possibilité d'utiliser dans le traitement de l'amibiase intestinale.

En ce qui concerne quelques autres parasitoses intestinales, il nous paraît dès à présent certain que le 4.763 R.P. :

- n'a aucune action sur l'ascaridiose et probablement pas d'action non plus sur l'anguillulose et l'ankylostomiase, malgré la disparition transitoire de ces parasites obtenue dans un cas ;

- est certainement actif vis-à-vis de la trichomoniasse intestinale car, sur un nombre total de 10 malades, il ne nous a jamais été donné de retrouver de *trichomonas* dans les selles lors des examens de contrôle en fin de traitement ;

- les résultats ne sont pas aussi satisfaisants en ce qui concerne la lambliaze, malgré les espoirs qu'avaient pu susciter les premiers résultats de notre expérimentation : en effet, aussi bien à Paris qu'à Tunis, nous avons enregistré des échecs certains confirmés par la constatation de *lamblia végétatives* à la fin d'un traitement qui avait été suffisant pour faire disparaître les *amibes*.

Étant donné cependant que dans un certain nombre de cas le médicament a paru avoir une action tant sur les troubles fonctionnels que sur la présence des *giardias*, et sachant la ténacité de cette parasitose, nous nous proposons, dans l'avenir, de poursuivre le traitement pendant plus longtemps et d'étudier d'autres schémas posologiques : cures discontinues, répétition des cures... qui permettront peut-être d'améliorer nos résultats. Il est en effet possible d'envisager la répétition des cures, voire l'augmentation des doses, car notre expérimentation nous a permis de constater que le médicament était remarquablement bien toléré.

Étude de la tolérance. — Le 4.763 R.P. étant un dérivé arsenical, a été expérimenté pendant les premiers temps avec toutes les précautions que justifient de tels médicaments. C'est ainsi que si nous avons suivi nos 30 premiers malades au point de vue clinique et parasitologique, nous avons aussi recherché les symptômes possibles d'intolérance à une médication arsenicale : nos malades ont été examinés complètement au point de vue clinique et particulièrement neurologique ; de plus, pour chacun d'eux ont été pratiqués, au début et à la fin du traitement, des examens hématologiques, des examens d'urines et des dosages d'urée sanguine.

Ce n'est qu'après avoir constaté, chez ces 30 premiers malades, l'absence de tout symptôme témoignant d'une toxicité possible du médicament, que nous avons espacé ces contrôles qui, cependant, ont été encore poursuivis pour un très grand nombre de cas.

Dès à présent il nous est permis d'affirmer qu'aux doses que nous avons employées et qui, chez les adultes, ont souvent atteint 2 g. 50 par jour pendant 10 jours consécutifs, le médicament ne présente aucune espèce de toxicité, ne provoque aucun trouble d'intolérance. Ce fait est particulièrement notable lorsqu'il s'agit d'une médication de l'amibiase.

*

* *

CONCLUSIONS. — Le Bis-(p-arsonophenylamino) 1-2-éthane (4.763 R.P.) a été expérimenté avec succès dans le traitement de plus de 100 cas d'amibiase intestinale.

Il a été administré chez l'adulte à des doses quotidiennes de 2 g. à 2 g. 50 répétées pendant 10 jours consécutifs ; à ces doses,

il n'a jamais provoqué la moindre manifestation d'intolérance et il a permis d'obtenir, dès les premiers jours du traitement, une atténuation puis une disparition des troubles fonctionnels, une amélioration rapide de l'état général, en même temps que, dans tous les cas contrôlés, on constatait la disparition des parasites à l'examen parasitologique des selles pratiqué en fin de traitement.

Un certain nombre de malades traités sans aucune autre médication ont pu être revus pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois après la fin de la cure et, à l'exception de trois cas, la guérison clinique apparente a été confirmée par les résultats négatifs des examens de contrôle parasitologique des selles.

Le 4.763 R.P. a aussi été utilisé dans le traitement de quelques autres parasitoses intestinales associées à l'amibiase et dans quelques cas de lamblïase. Il paraît être actif dans les cas de trichomonïase. Dans la lamblïase, par contre, les doses utilisées pour le traitement de l'amibiase se sont montrées bien souvent insuffisantes.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) SCHNEIDER (J.) et WOLFROMM (R.). — 1^{er} Congrès International de l'Amibiase, in *C. R.* 1950, p. 326.
- (2) SCHNEIDER (J.) et MONTÉZIN (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1948, 44, 7, 521 ; 1949, 42, 3, 94 ; 1950, 43, 7, 414.
— *Congrès Intern. de l'Amibiase*, 1950, 75.
- (3) MONTÉZIN (G.) et SCHNEIDER (J.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 5, 298.
- (4) TRÉFOUEL (M. J.), TRÉFOUEL (Mme J.) et PERRET (M.). — *C. R. Acad. des Sciences*, 1951, 232, 2273.
- (5) SCHNEIDER (J.) et MONTÉZIN (G.). — *C. R. Acad. des Sciences*, 1951, 232, 2370.
- (6) SCHNEIDER (J.) et DUPOUX (R.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 44, 11, 741.
- (7) COSAR (CH.). — *Soc. Path. Exot.*, Séance du 8-10-52. A paraître dans le présent *Bull.*

(Service du Dr P. DURAND, Hôpital Ernest Conseil, Tunis
et Service du Dr BERTRAND-FONTAINE, Hôpital Beaujon, Paris).

ABCÈS DU FOIE AMIBIENS ET ABCÈS DU FOIE MICROBIENS

Par HÉRVÉ FLOCH (*)

Les abcès du foie ne sont pas très fréquents en Guyane française où la population est d'ailleurs, on le sait, très réduite (30.000 h.). Cependant depuis treize ans nous étudions de très près tous les pus d'abcès du foie qui sont adressés à l'Institut Pasteur de la Guyane et s'ils sont peu nombreux, pas un seul ne nous a échappé. Il y a déjà sept ans que nous avons donné nos premières constatations à ce sujet (1).

*
* *

Deux remarques pour commencer : Il n'est pas du tout évident qu'un problème étiologique, quel qu'il soit, soit plus facile à résoudre dans des pays où l'affection étudiée est extrêmement fréquente. Ensuite ce n'est un secret pour personne qu'avant notre arrivée fin 1938 en Guyane française notre Département Sud-Américain était un des fiefs indiscutés de « l'amibiase » ; CASILE est arrivé quelques années trop tard pour s'en rappeler maintenant (2) ; mais qu'on nous permette de n'avoir, pour notre part, aucune raison de l'oublier.

CASILE, pour apporter de la force à ses constatations, ajoute : « Les rapports annuels de la Chefferie du Service de Santé, surtout ceux de l'Hôpital pénitentiaire de Saint-Laurent, ont toujours fait une grande place à l'amibiase intestinale ». On pourrait rester étonné qu'un médecin qui connaît la façon dont les examens de laboratoire (si on peut les appeler ainsi sans ridiculiser le mot de « laboratoire ») étaient pratiqués à Saint-Laurent par des bagnards ou des libérés (où évidemment jamais aucun ensemencement n'était, et n'est, pratiqué) ose tirer argument des errements regrettables d'un tel « laboratoire » contre les résultats d'« un travail » honnête de douze ans (**).

Ajoutons que le docteur DE LAJUDIE, notre adjoint, à l'occasion d'une mission à Saint-Laurent, a pratiqué là-bas, en 1943, comme nous le faisons alors et continuons à le faire à Cayenne, des ense-

(*) Séance du 12 mars 1952.

(**) Le Directeur de l'Hôpital André Bouron de Saint-Laurent du Maroni vient de demander à l'Institut Pasteur (janvier 1951) de préparer pendant plusieurs mois, une aide-préparatrice pour pallier à cette grande insuffisance du laboratoire de son Centre hospitalier.

mencements à l'aide de selles dysentériques « amibiennes » et obtint (le contraire eut été étonnant) les mêmes résultats qu'au chef-lieu : 12 coprocultures pratiquées ont montré que sur le Maroni comme à Cayenne la dysenterie bacillaire (3 bacilles de Flexner isolés) existait, prédominait et était méconnue (3).

Il n'en est pas moins vrai que l'inconséquence avec laquelle des études que l'on sait sérieuses sont repoussées est difficilement admissible de la part de tout travailleur consciencieux.

Lorsqu'on s'attaque au dogme de l'amibiase (oh combien prudemment cependant!) il est, on le sait, plus facile de recueillir des sourires qui croient en dire long, que de retenir l'attention d'une oreille attentive.

*
* *

Les notions classiques sur l'étiologie des abcès tropicaux du foie sont bien connues surtout d'ailleurs dans leur conclusion simplifiée (trop simplifiée) : abcès tropicaux du foie = amibiase hépatique.

L'existence sous les tropiques, d'abcès du foie d'origine non amibienne est cependant reconnue, mais cette reconnaissance paraît, en général, ne rester que toute théorique et il est du plus mauvais goût de la rappeler.

Quelle est l'importance réelle des abcès hépatiques tropicaux non amibiens? Quel est le rôle exact des microbes rencontrés dans les abcès du foie sous les tropiques?

Il ne devrait pas être interdit d'envisager ces questions (quoique discuter de l'action pathogène de l'« amibe » et des bacilles dysentériques passe encore pour une véritable hérésie) à la lumière de certaines publications sur les abcès hépatiques et des constatations (assez analogues en somme) faites sur l'importance relative de l'action pathogène des amibes et des bacilles dysentériques dans beaucoup de dysenteries tropicales : nous ne reviendrons guère sur cette dernière question que nous avons exposée depuis longtemps (4) et réexposée depuis (5).

*
* *

L'abcès du foie passe en général pour la plus typique des manifestations pathogènes de *E. dysenteriae*. Certains auteurs n'admettent cependant pas la rigidité du dogme classique. Ainsi LE DANTEC (6) écrit : « En un mot, d'après la théorie amibienne, l'abcès du foie est toujours une amibiase hépatique. Il y a là une exagération manifeste, l'abcès tropical du foie n'est pas toujours amibien. »

Il y a quelques années J. MEYER MAY et P. HUARD (7) ont publié un article fort intéressant, très documenté et.... très discuté,

parce que non conformiste sur l'étiologie des abcès hépatiques au Tonkin, domaine géographique classique de l'amibiase intestinale. Mais laissons-leur la parole comme le veut CASILÉ.

*
* *

Ces auteurs n'ont relevé d'antécédents dysentériques que chez 43 de leurs 109 malades, chez qui ils ont pu être recherchés : « Notons en passant (ajoutent-ils) que la plupart des auteurs acceptent pour « amibiase » ce qui — dans le passé de leurs malades — est dysenterie ou diarrhée. Nous croyons que la question mérite d'être reprise avec un contrôle parasitologique rigoureux ».

Ce que nous-même avons constaté en Guyane, où toutes les dysenteries étaient, d'office, cataloguées « amibiennes », nous permet de partager entièrement leurs réserves sur la valeur étiologique de ces antécédents « dysentériques », aussi bien d'ailleurs dans l'« amibiase intestinale » que dans l'« amibiase hépatique ». Il en est de même pour le simple examen parasitologique des selles pendant l'évolution de l'abcès du foie ; le diagnostic d'« amibiase intestinale » est trop souvent, en fait, un diagnostic de facilité, de principe, de dogme. CASILÉ présente les choses de telle façon puisque, sans le dire nettement, tout antécédent dysentérique est « insinué » antécédent amibien... ; question d'adresse !

MEYER MAY et HUARD, sur 93 examens de pus hépatiques, n'ont décelé que 7 fois des amibes. La discordance complète des statistiques à ce sujet est frappante. Il est possible d'ailleurs que quelquefois des cellules de l'organisme soient prises pour des amibes ; il nous fut bien présenté un jour, le plus sincèrement du monde, une « amibe sanguine » qui n'était autre chose, cela va sans dire, qu'un leucocyte animé de mouvements amiboïdes ! DESCHIENS, d'ailleurs, rappelle que : « la détermination d'une amibe à l'état frais n'est pas sans difficulté, même pour un observateur familiarisé avec les recherches parasitologiques. Dans les liquides organiques inflammatoires, on peut trouver des leucocytes, des macrophages ayant ingéré des globules rouges, des cellules à poussière présentant des mouvements amiboïdes qui simulent à s'y méprendre des amibes. C'est entre autres à de tels errements qu'on doit plusieurs observations d'amibiase extra-intestinale, broncho-pulmonaire notamment » (8).

Au Tonkin, sur 93 examens microbiologiques de pus hépatiques, M. M. et H. ont trouvé 27 fois des germes (pour eux agents étiologiques des abcès).

La discussion qui a suivi leur communication à la Société de Pathologie Exotique montre que leurs conclusions sur le rôle des

microbes qu'ils ont rencontrés ne sont généralement pas admises ; on ne veut même pas envisager ce rôle étiologique. Nous ferons à ce sujet une remarque : si ces germes microbiens avaient été rencontrés dans des pus d'abcès situés en toute autre région de l'organisme, a l-mettrait-on qu'il puisse s'agir pour chacun d'eux, d'infection secondaire ? De plus la présence de germes comme le *B. proteus* par exemple dans un pus hépatique n'aurait guère de signification, ce qui ne correspond cependant pas aux notions classiques sur le pouvoir pathogène de ces bacilles : « La présence du *B. proteus* chez le vivant, dans le sang, les suppurations, a toujours une signification pathologique » (Besson). Si les bacilles intestinaux sont effectivement en général peu pyogènes, il faut remarquer que dans la statistique de MEYER MAY et HUARD on ne trouve que quatre fois des colibacilles (dont 2 en association avec des streptocoques), contre 15 fois des cocci pyogènes (Staphylocoques et groupe Pneumo-Entéro-Streptocoques), de plus, à tout prendre, les protozoaires en général — et donc les amibes en particulier — sont encore bien moins pyogènes que les microbes d'origine intestinale ou non.

*
* *

Les abcès du foie paraissent fréquemment stériles (60 fois sur 93, toujours dans la même statistique). Cette stérilité est couramment avancée en faveur de l'étiologie amibienne de ces abcès. C'est ainsi que CASTLE rapporte les lignes suivantes qui laissent rêveur tout bactériologiste : « l'expérience clinique apprend que le caractère bactériologique principal, constant même dans certaines statistiques, de l'abcès hépatique amibien, est d'être amicrobien à l'examen direct. La découverte de l'amibe est contingente et accessoire eu égard à cette constatation bactériologique négative ». Nous estimons quant à nous qu'une telle preuve négative ne peut passer pour un argument irréfutable, loin de là. Nous estimons utile de reviser ces notions classiques à la lumière de faits ; pourquoi refuse-t-on cette revision ? Craindrait-on ses résultats ? Toujours est-il que, à nos yeux, une question scientifique ne peut se contenter d'arguments basés seulement sur « l'expérience clinique ». Dans ces questions les pétitions de principe ne suffisent pas. Pour juger de la stérilité d'un pus hépatique il est nécessaire de pratiquer desensemencements (il est curieux d'être obligé de l'écrire en notre temps) et il faudrait même pratiquer des cultures en anaérobiose des pus d'abcès du foie comme on doit le faire pour tout autre abcès. Il est impossible d'admettre pour quelque pus que ce soit que l'examen direct coloré ait plus de valeur que la culture pour la recherche des germes pathogènes, bien au contraire, car il est bien connu que dans tout abcès

(et il n'y a absolument aucune raison qu'il n'en soit pas de même dans le foie) les germes peuvent être rares et même disparaître, surtout quand cet abcès « vieillit ». La stérilité, plus ou moins réelle, d'un abcès hépatique n'est donc pas en elle-même une preuve convaincante du rôle étiologique de l'amibe.

En outre, actuellement, bien des « abcès du foie » sont traités par les antibiotiques avant que l'ensemencement ne puisse être pratiqué ; plus que jamais en conséquence la stérilité des pus hépatiques pourra être présentée comme argument massue ; or il nous est fréquent de rencontrer dans des pus analogues d'autres origines des germes qu'on ne peut obtenir en culture, ou au contraire des pus apparemment stériles qui au bout d'une incubation anormalement longue donnent une culture microbienne.

Une action pathogène est, au fond, plus ou moins implicitement reconnue aux microbes par les défenseurs de l'étiologie amibienne. Pour MARCHOUX, le pus serait rarement stérile dès le début, les microbes étant transportés par les amibes elles-mêmes. PONS pense qu'il y a dans l'évolution de l'hépatite suppurée tropicale deux périodes, l'une amibienne, nécrotique, à allure faiblement infectieuse, à leucocytose modérée ; l'autre microbienne (par infection secondaire) suppurée, fortement apyrétique, à polynucléose très marquée. L'accord semble donc bien être réalisé, malgré les apparences, sur le fait que le pus, donc l'abcès est provoqué par les germes microbiens et non par l'amibe. Une thérapeutique logique pourrait découler de ces notions si ces notions étaient admises sans réticences, puisqu'on les sait vraies ; il n'en est malheureusement pas encore ainsi ; on se dirige cependant dans cette voie, sans pour cela l'avouer évidemment, lorsqu'on utilise les antibiotiques divers en association avec le « spécifique » de l'amibe, l'émétine.

La nécrose du parenchyme hépatique par *E. dysenteriae* a été indiscutablement constatée comme le prouve l'observation de BABLET (9) qui conclut d'ailleurs : « Cette observation dépose en faveur de l'opinion qui refuse à l'amibe le pouvoir pyogène pour réserver ce dernier aux microbes associés » ; mais la fréquence réelle de cette nécrose est bien difficile à établir.

Que des microbes divers profitent d'une lésion nécrotique pour coloniser dans le foie, rien ne paraît plus logique. Mais il n'est pas prouvé du tout que cette nécrose soit nécessaire au développement d'un abcès du foie, bien au contraire, puisque l'existence d'abcès hépatique, d'origine microbienne pure, est admise par tous. Les abcès du foie sont plus fréquents aux Colonies qu'en Europe ; ceci peut s'expliquer par le fait bien connu que le foie des coloniaux a, en général, plus de raisons d'être en état de moindre résistance que le foie des métropolitains et cet état de moindre résistance est

favorable, indiscutablement, à la pullulation microbienne s'il peut l'être au développement de l'amibe dysentérique.

*
* *

En faveur de l'étiologie amibienne des abcès du foie, est aussi couramment mise en avant l'action favorable de l'émétine. Il faut d'abord remarquer qu'en règle générale, on n'admet la réalité de cette action qu'à la période « congestive » de l'hépatite, c'est-à-dire quand il n'y a pas encore d'abcès. Comme il est à peu près impossible de prouver chez un malade l'existence de ce stade de l'évolution de la maladie par des arguments histologiques irréfutables, on est rapidement arrivé à poser le diagnostic d'hépatite amibienne et de là d'abcès amibiens du foie devant toute « congestion » hépatique paraissant céder au traitement émetinien. En somme, de l'absence de preuves à l'origine, on en a fait une, ce qui est pour le moins abusif.

En lisant les nombreuses publications relatives aux abcès tropicaux hépatiques on peut relever facilement des interprétations discutables ; tel malade était bien atteint d'un abcès amibien du foie (opéré plus tard ou décelé à l'autopsie), car dans le cours de la maladie on avait noté une amélioration à la suite d'un traitement par l'émétine ; il faut bien admettre cependant que l'amélioration n'avait été que toute relative, au moins pour le malade.

Dans le même ordre d'idées, relatons que nous avons pu observer à Cayenne en mars et avril 1942 un malade (B. C. Européen âgé de 41 ans) qui nous fut présenté comme atteint d'une « hépatite amibienne ». Il venait de présenter un épisode dysentérique et en avait d'autres dans ses antécédents ; il était « amélioré » par le traitement émetinien. Le médecin traitant en tirait tout naturellement les conclusions habituelles sur les dysenteries des pays chauds, l'amibiase intestinale et l'amibiase hépatique, la valeur du traitement d'épreuve par l'émétine, l'inconsistance de nos propres idées ne tenant pas devant ce « fait », etc... ; malheureusement pour le malade, l'amélioration que l'on avait pensé observer était encore assez douteuse puisqu'il mourait quelques jours plus tard. L'autopsie montra une péritonite suppurée généralisée sans la moindre lésion hépatique. Si la terminaison de la maladie avait été tout autre, nul doute que les déductions précédentes du médecin traitant n'eussent paru évidentes et frappées au coin du bon sens.

Il est d'autre part bien connu que l'émétine agit dans certaines affections (bronchites, suppurations et gangrène broncho-pulmonaires, hémoptysies, lympho-granulomatose bénigne, par exemple) qui n'ont rien d'amibien, aussi DESCHIENS (10) a-t-il pu écrire :

« Il n'est pas légitime scientifiquement de faire du traitement émétinien efficace une preuve d'« ambiase ». Alors? Pouvons-nous parler le vrai langage médical du xx^e siècle ou devons-nous persister à utiliser celui si classique évidemment du médecin de MOLIERE?

Le fait que l'émétine a une action favorable (nous l'avons observée en Guyane) dans des « congestions hépatiques » (celles qui sont en général considérées pour cette raison comme étant d'étiologie amibienne) n'est pas, pour nous, niable, mais nous ne pensons pas pouvoir y trouver une preuve suffisante de l'étiologie amibienne et non microbienne, par exemple, de ces « congestions hépatiques ».

*
* *

« Les monstruosités décrites par HUARD et MEYER MAY dans leur livre sur les abcès amibiens sont déjà du passé », lisions-nous il y a quelques mois dans la *Presse Médicale* (10).

Ces auteurs se sont simplement permis d'écrire à maintes reprises que leurs constatations en Indochine leur permettaient d'affirmer qu'il n'y a pas que des abcès amibiens du foie mais qu'aussi, existent des abcès microbiens (7).

Nous avons déjà signalé (1) que ces « monstruosités » étaient pour nous, toutes proches de la vérité, n'en déplaise à beaucoup. Dans quatre pus d'abcès du foie que nous avons eu l'occasion d'étudier nous n'avions pas vu d'amibes mais chaque fois l'ensemencement et la clinique nous avaient permis de désigner les microbes que nous considérions comme pathogènes.

CASILE a pensé récemment établir des statistiques toutes opposées et après de longues discussions étiologiques et pathogéniques dont l'intention évidente est de prouver, à l'encontre de nos constatations et de nos dires, l'importance de l'amibiase hépatique et même intestinale en Guyane française, il ajoute : « Nous nous garderons bien à la lumière de nos six observations de pousser plus loin la discussion et d'entrer plus avant dans les problèmes pathogéniques. Nous voulions seulement dire que l'abcès amibien aussi bien que l'abcès microbien existe en Guyane et qu'ils s'y rencontrent avec une fréquence sensiblement égale », puis : « Ce sont surtout les facteurs étiologiques qui retiendront notre attention. Aussi est-ce essentiellement sur eux que portent les discussions » ... Et nous qui croyions innocemment qu'en Guyane on ne pouvait pas discuter de ces matières : « La parole doit être laissée... à ceux qui observent en Extrême-Orient ou en Afrique Noire » (2).

C'est dans ces conditions que sont envisagés par cet auteur les chapitres suivants : facteur racial, antécédents dysentériques, aspect microscopique du pus, étude bactériologique du pus. Notons

tout de suite que pour les besoins de la cause, dans certains chapitres de la discussion, on fait entrer nos quatre précédentes observations, mais dans certains chapitres seulement : comme il fallait prouver l'importance de l'amibiase hépatique en Guyane il valait évidemment mieux, au chapitre étude bactériologique du pus, ne pas parler de ces observations où l'amibe ne fut jamais décelée, mais dont le caractère microbien du pus est indiscutable (pour nous au moins) ; quelques omissions bien choisies peuvent être suffisantes, on le sait, pour faire dire aux statistiques ce que l'on veut.

CASILE dans sa conclusion dit, rappelons-le, qu'en Guyane française l'abcès microbien et l'abcès amibien du foie « se rencontrent avec une fréquence sensiblement égale ».

Or sur ses dix observations, ce n'est qu'une fois (Observation IV) que le laboratoire a signalé la présence d'amibes dans le pus hépatique. Nous reviendrons sur cet examen de laboratoire et sur ces amibes.

Et cependant à partir de cet unique examen qui représente 18 o/o de l'ensemble mais a l'avantage d'être en faveur de la cause plaidée, il n'a pas été trop difficile d'aboutir à la conclusion que nous venons de voir.

D'autres arguments sont mis par l'auteur en avant. Outre l'affirmation que nous avons vue plus haut que la « découverte de l'amibe est contingente et accessoire eu égard à cette constatation bactériologique négative », nous retrouvons l'opinion suivante de « beaucoup d'auteurs » : « Pour CONSTANTINI, MANSON-BAHR, l'aspect « chocolat » du pus d'un abcès du foie est la preuve de sa nature amibienne et il n'est pas besoin, lorsqu'il existe, d'apporter la preuve bactériologique de la présence du parasite ».

*
* *

Pauvre et néfaste bactériologie ; on n'a décidément pas besoin de son appui mais ce qui est au fond consolant pour elle c'est que l'on prend vraiment beaucoup de soins pour se passer de ses services dans l'étude des abcès hépatiques !

Dans un cas c'est l'œil, cet organe imparfait, dans l'autre l'examen direct microscopique... s'il est négatif, qui suffisent à affirmer « amibes ». Dès cet instant tout est devenu facile, le terrain est balayé et on peut ajouter aussitôt : « Mais l'élément essentiel de la discussion étiologique est l'étude bactériologique du pus » (2).

Répétons encore une fois quelques notions vraies et que nous ne désespérons pas de voir un jour admises. Ne voit-on pas des abcès microbiens où l'examen direct est incapable de déceler des germes ? C'est le cas d'ailleurs de l'unique observation de CASILE, où celui-ci

pense pouvoir admettre l'étiologie microbienne (12). Certains abcès ne deviennent-ils pas aseptiques au déclin de leur développement ? L'aspect « chocolat » du pus du foie n'est-il pas dû plutôt au parenchyme hépatique lui-même qu'à telle ou telle étiologie ? Ne trouve-t-on pas du pus « chocolat » dans (par exemple) des infections purulentes indiscutablement microbiennes telles que des myosites à staphylocoques ?

*
* *

Il n'est donc pas étonnant que tenant compte (intégralement compte) des mêmes observations mais en donnant aux arguments de laboratoire leur vraie valeur, sans les ridiculiser, les camoufler ou les déformer, nous aboutissons à des conclusions toutes différentes.

Nous n'avons quant à nous aucune raison de ne pas tenir compte de nos malades précédents au point de vue recherche microbienne... pour une raison entre autres, c'est que nous savons que ces recherches ont été sérieusement conduites.

Nous constatons donc d'après les observations et d'après nos registres que sur dix pus d'abcès hépatiques examinés à l'Institut Pasteur de la Guyane depuis treize ans (1939-1951) dans un seul on trouve des amibes ; le onzième pus (CASILE) n'a pas été adressé à ce laboratoire. Ainsi donc finalement les amibes ont été rencontrées une fois sur onze (9 o/o).

Malheureusement ceci ne ressort pas du tout du travail de CASILE et encore moins des analyses qui en sont faites, telle la suivante : « Note sur les abcès du foie en Guyane française ». « Sur six cas d'abcès hépatiques observés à Cayenne. Abcès amibien et abcès microbien s'observent à fréquence sensiblement égale » (11). Il serait indiscutablement nécessaire que les analystes sur les travaux desquels on est souvent obligé de se baser approfondissent un peu plus les notes qu'ils résument.

Une fois des amibes sur onze ; mais par contre le rôle des microbes nous a paru indiscutable six fois ; conclusion : autant d'abcès amibiens que d'abcès microbiens du foie en Guyane française ? C'est ainsi que s'écrit l'histoire. Les germes que nous avons incriminés sont une *Salmonella Sp.*, un *B. fæcalis alcaligenes*, un *B. proteus*, un *entérocoque*, un staphylocoque doré, un pneumocoque.

*
* *

Quelques remarques encore sur les observations d'abcès du foie relatées par CASILE. Dans son observation III, l'auteur écrit : « Malheureusement nous n'avons pas retrouvé les résultats de l'exa-

men cyto-bactériologique du pus »... Il aurait été bien curieux que ces résultats fussent retrouvés car nous lisons plus loin : « un incident technique a empêché l'envoi de ce pus au laboratoire ; nous ne pouvons donc l'utiliser »... tout en l'utilisant évidemment dans le « tableau d'ensemble comparatif » car il s'agit d'une suppuration amibienne typique, la recherche de germes n'ayant pas été positive à l'examen direct !!!

L'observation VI de cet auteur est par contre un typique abcès du foie à staphylocoque (12) dont le rôle pathogène est cette fois admis quoique avec quelque réticence. Pour bien situer les positions précisons d'ailleurs que le pus nous fut adressé au laboratoire avec l'indication de « séjour antérieur Afrique du Nord » évidemment destinée à guider les recherches vers « l'amibe » ; il n'était pas à ce moment question de « l'aspect non amibien » du pus ni de l'absence de nécrose que CASILE souligne en lui accordant une importance exceptionnelle sans signaler si cette nécrose existe dans les autres abcès « amibiens ».

Cette suppuration hépatique (pour laquelle nous avons nous-mêmes pratiqué les examens) a mérité une note séparée. Cette fois-ci il est bien inutile de tergiverser, le laboratoire de bactériologie (après un examen direct négatif) a fait le diagnostic que la clinique a bien voulu admettre... mais comme l'exception qui confirme la prétendue règle évidemment.

Notons que CASILE attribue en général les examens à l'« Institut Pasteur », comme nous n'étions pas en Guyane de août 1947 à octobre 1948 nous aurions préféré qu'il donnât plus de précisions à ce sujet car l'« anonymat » a l'air de nous laisser ainsi une paternité, savoureuse parce que l'on sait qu'elle ne nous plaît guère. Certains de ces résultats sont effectivement assez curieux, par exemple celui où un séro-diagnostic du 26 avril gênant pour la « cause » parce que positif au T. à 1/400 est, paraît-il, expliqué plus tard ainsi : « ce résultat du 3 mai confirme le premier en date du 28 avril (T = 0, A et B + 1/50) et infirme celui du 29 avril où le sérum fut *probablement* mis dans un tube sale » ; c'est nous qui soulignons le probablement dubitatif ; curieuse sérologie en vérité, dont nous n'avons d'ailleurs pas trouvé trace dans nos registres.

Cependant il faut ajouter qu'au moment où fut examiné le pus présentant des amibes (en notre absence) on affichait ostensiblement au laboratoire pour diverses raisons, qui n'ont rien de scientifique naturellement, un esprit « préparé » à la découverte des amibes (le diagnostic de facilité qui fait plaisir quasiment à tout le monde et vous donne à peu de frais une assurance et une bonne réputation d'homme de laboratoire). Mais un manipulateur, sérieux lui, m'a tranquillement dit depuis qu'il ne s'agissait dans ce cas, à son avis,

que « d'amibes suspectes ». La moindre expérience des laboratoires cliniques nous apprend d'ailleurs que l'on peut y voir toutes variétés d'amibes « amibes suspectes », « amibes en train de s'enkyster », etc., mais toutes aussi « dysentériques » les unes que les autres.

*
* *

En conclusion CASILE se basant sur six cas d'abcès du foie observés de 1945 à 1950 (pour un de ces cas aucun examen de laboratoire même direct n'a été effectué) a conclu comme suit :

« Nous nous garderons bien à la lumière de nos six observations de pousser plus loin la discussion et d'entrer plus avant dans les problèmes pathogéniques. Nous voulions seulement dire que l'abcès amibien aussi bien que l'abcès microbien existent en Guyane française et qu'ils s'y rencontrent avec une fréquence sensiblement égale ».

Cette façon d'interpréter les faits s'oppose entièrement à celle qui fut la nôtre il y a déjà longtemps puisque, en 1944, nous écrivions :

« Les abcès hépatiques sont, en général, considérés comme rares dans notre colonie ; nous avons cependant pu, en trois ans et demi, de 1939 à 1942, examiner quatre pus hépatiques... Dans aucun des pus nous n'avons décelé d'amibes dysentériques : nous pensons qu'il s'agissait de pus hépatiques véritablement microbiens ».

L'interprétation de CASILE s'oppose à la vérité.

Comme nous avons examiné tous les pus d'abcès du foie de ses malades (sauf évidemment celui pour lequel aucun examen n'a été fait) ajoutant encore à ces pus tous les autres qui ont été examinés dans les laboratoires de l'I. P. de la Guyane de 1939 (inclus) à 1951 (inclus) nous pouvons nous faire une idée plus complète de la question.

Sur onze abcès du foie une seule fois des amibes ont été décelées (il leur fut bien adjoint le qualificatif de « suspectes », mais ne soyons pas trop difficiles) ; par contre, six fois le rôle pathogène des microbes a été reconnu par nous.

On conçoit que dans ces conditions il nous est honnêtement interdit de conclure autrement que comme suit : les abcès du foie sont très peu communs en Guyane française, cependant ils ne sont pas rares ; dans leur très grande majorité il s'agit de suppuration d'origine microbienne ; le rôle de *Entamoeba dysenteriae* est pour le moins peu important (9 o/o) dans les suppurations hépatiques en Guyane française, comme il l'est dans les dysenteries guyanaises.

Nous n'admettons pas qu'en vertu du principe du moindre effort, de l'ignorance ou de la mauvaise foi, il soit interdit de discuter

scientifiquement du rôle pathogène de *E. dysenterix* et que soit imposée l'acceptation de raisonnements tendancieux que l'on trouve trop souvent en littérature médicale.

Au sujet de l'amibiase hépatique bien des dogmes que l'on demande encore d'admettre sans discussion comme de véritables « mystères » sont faux : tel celui de la spécificité de l'émétine dans l'amibiase, de la spécificité aussi du pus « chocolat » que l'on veut présenter comme « preuve de sa nature amibienne et il n'est pas besoin, lorsqu'il existe, d'apporter la preuve bactériologique de la présence du parasite » ; et cet autre encore sur « l'expérience clinique » qui permet d'affirmer devant un pus où *l'examen direct* ne permet pas de déceler de germes microbiens que : « la découverte de l'amibe est contingente et accessoire eu égard à cette constatation bactériologique négative ».

Il n'est peut-être pas inutile de terminer en rappelant qu'une expérience bien faite ou qu'un fait bien interprété valent mieux qu'une masse d'expériences ou de faits approximatifs ; cet argument de la grosse statistique mal faite établie sans esprit critique et qui n'apporte rien de nouveau, se trouve trop au premier plan de la question des abcès hépatiques et de celle de l'amibiase en général quand on se permet de les discuter.

Institut Pasteur de la Guyane française.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) FLOCH (H.) et DE LAJUDIE (P.). — Abcès et amibiase hépatiques ; sur les abcès du foie en Guyane française. *Publ. n° 76 de l'I. P. de la Guyane*, août 1944.
- (2) CASILE (M.). — Note sur les abcès du foie en Guyane française. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1951, 200.
- (3) FLOCH (H.). — Rapport sur le fonctionnement technique de l'I. P. de la Guyane pendant l'année 1943. *Publ. n° 75 de l'I. P. de la Guyane*, mars 1944.
- (4) FLOCH (H.). — Les dysenteries bacillaires à Cayenne. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1940, 175.
- (5) FLOCH (H.). — L'étiologie du syndrome dysentérique en Guyane française. *Publ. n° 150 de l'I. P. de la Guyane*, avril 1947.
- (6) LE DANTEC. — *Précis de Pathologie Exotique*. Paris, 1929.
- (7) MEYER MAY (J.) et HUARD (P.). — Note sur l'étiologie des abcès du foie. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1936, 61.
- (8) DESCHIENS (P.). — Comment concevoir les complications viscérales de l'amibiase. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1933, 178.
- (9) BABLET (H.). — Lésions histologiques dans un cas d'hépatite amibienne. *Arch. I. P. d'Indochine*, 1925, 38.
- (10) HILLEMAND (P.) et ROSENFELD (J.). — Orientation des nouvelles

thérapeutiques antimicrobiennes. Leur nécessité, leur utilisation. *Presse Médicale*, 6 août 1949.

(11) Mouvement de Médecine Tropicale. *Médecine Tropicale*, mai-juin 1951, n° 3, 553.

(12) CASILE (M.). — Un cas d'abcès solitaire du foie à staphylocoque doré. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1950, 136.

LE SEGMENT ANTÉRIEUR DE L'ŒIL DANS L'ONCHOCERCOSE

Par PIERRE TOULANT et RENÉ BOITHIAS (*)

Les lésions onchocerquiennes de la chorio-rétine et surtout du nerf optique, qui avaient été méconnues par les premiers observateurs, sont les plus graves. Nous vous les avons signalées avec le Médecin-Commandant ROBINEAU en 1950 au retour d'une mission en A. O. F.

Nous ne devons pas oublier les lésions du segment antérieur de l'œil qui sont très fréquentes et qui peuvent aider au dépistage de cette filariose.

I. — LÉSIONS CONJONCTIVALES

Chez la plupart des onchocerquiens, le derme conjonctival contient de nombreuses microfilaires, comme l'a signalé HISSETTE dès 1932. En plaçant un très petit fragment de conjonctive entre lame et lamelle dans une goutte d'eau tiède, il est facile de voir, sans coloration, les microfilaires sortir du bord du prélèvement. C'est là un excellent procédé de dépistage : il montre parfois des embryons chez des sujets dont la sérosité dermique n'en contenait pas.

Chez certains sujets, les microfilaires ne provoquent aucun symptôme réactionnel, aucune lésion apparente de la conjonctive. Mais il existe assez souvent une conjonctivite chronique. La muqueuse est rouge et un peu épaissie. Notons l'absence de toute *sécrétion conjonctivale*.

Beaucoup plus rarement, nous avons observé des productions nodulaires de la conjonctive bulbaire :

Chez une malade du docteur WEYTZ (**) (Léopoldville), Mme K., 28 ans, qui présente par ailleurs des lésions choroïdiennes, existe un nodule à

(*) Séance du 12 juin 1952.

(**) Nous remercions très vivement le Médecin-Colonel THOMAS, Directeur du Service de Santé du Congo Belge et M. le docteur WEYTZ, ophtalmologistes de Léopoldville, qui ont bien voulu nous permettre d'examiner leurs malades.

la partie supérieure de la conjonctive bulbaire de chaque œil, sur l'axe vertical, à une dizaine de millimètres du limbe. Ces nodules, blanchâtres, arrondis, de 3 mm. environ de diamètre, peu saillants, sont entourés d'un réseau assez serré de vaisseaux sanguins.

Cette bilatéralité et cette symétrie ne semblent pas exceptionnelles nous en avons vu d'autres exemples, et E. B. STREIFF (1949) en a également observé un cas. Nous avons noté plus souvent des lésions nodulaires plus petites (2 mm. environ), de teinte rouge, siégeant sur ou auprès de l'axe horizontal, à des distances variables du limbe.

II. — LÉSIONS LIMBAIRES

C'est au niveau du limbe que se montrent les lésions les plus caractéristiques et les plus fréquentes.

Il semble bien que ce soit à ce niveau que les microfilaires, nombreuses dans le derme conjonctival, traversent la coque oculaire en suivant les gaines conjonctives des vaisseaux ciliaires antérieurs (qui vont rejoindre le grand cercle artériel de l'iris). APPELMANS pense qu'elles peuvent aussi pénétrer « par le tissu trabéculaire qui limite le canal veineux de SCHLEMM », mais celui-ci ne paraît en communication qu'avec la chambre antérieure.

Les lésions du limbe, comme celles de la conjonctive, sont surtout marquées dans la zone découverte par la fente palpébrale. Le phototropisme des embryons en paraît la cause. Il est assez fréquent de noter deux zones d'infiltration, une interne, l'autre externe, rétrécissant ainsi la zone transparente de la cornée qui devient ovale. En ce cas, les deux zones sont souvent réunies en bas par une infiltration limbair plus discrète. La région supérieure est généralement indemne.

La conjonctive forme un bourrelet saillant de plus d'un millimètre, qui se continue en pente douce avec la conjonctive bulbaire. Il a souvent 2 ou 3 mm. de largeur et parfois davantage. Sa teinte rouge, due à un réseau irrégulier de vaisseaux dilatés, est parsemée de petites taches pigmentaires. La cornée est rétrécie par l'empiétement de la conjonctive et aussi par une opacification qui prolonge la sclérotique : cette « limbite », d'un aspect très spécial, est bien différente du pannus trachomateux et des lésions bulbaires de la conjonctivite printanière.

Dans quelques cas, nous avons vu sur le limbe des productions nodulaires plus petites que celles de la conjonctive.

Les lésions limbaires et la conjonctive voisine présentent souvent des *taches pigmentaires brunes* de couleur marron, dont la forme est capricieuse. Au bio-microscope, elles se montrent formées de

petits grains situés très superficiellement (au niveau de la couche basale de l'épithélium, semble-t-il). Cette pigmentation s'étend parfois à la cornée :

Homme de 36 ans, limbe envahi du côté nasal à droite et temporal à gauche avec pigmentation très marquée, se continuant sur la cornée gauche en une bandelette irrégulière de 2 à 4 mm. de hauteur, allant de IV heures presque jusqu'au limbe à VIII heures. Kystes de la région costale. Nerf optique gauche pâle.

Nous ne saurions dire si ces taches pigmentaires dépendent d'un facteur racial (les taches pigmentaires de la conjonctive peuvent être observées dans la race blanche, mais elles sont beaucoup plus fréquentes chez les Noirs ou si elles résultent de l'infestation de la conjonctive (Nous en avons noté chez des sujets *paraissant* indemnes d'onchocercose). Nous savons que les irritations de la peau favorisent sa pigmentation : il peut en être de même, tout au moins chez les Noirs, au niveau de la conjonctive, à la suite de l'inflammation provoquée par les microfilaires.

III. — LÉSIONS CORNÉENNES

Nous n'avons pas observé de lésions de l'épithélium. Quelques auteurs depuis CALDERON (1919), ont signalé des kératites ponctuées épithéliales, nous n'en avons vu aucune, et la fluorescéine, instillée dans les cas douteux, est restée négative.

La kératite ponctuée, siégeant dans la partie superficielle ($1/3$ antérieur) du parenchyme, est la lésion la plus typique. Elle se traduit par la présence de nodules d'un tiers de millimètre à $1\ 1/2$ ou 2 mm. de diamètre au niveau desquels l'opacification est discrète. Ils ne sont pas visibles à l'éclairage diffus. Les plus gros se voient à la loupe avec un éclairage oblique bien focalisé. Mais le bio-microscope et la lampe à fente sont nécessaires pour les examiner. Il existe parfois des nodules analogues dans la partie profonde du parenchyme cornéen. Plus rare encore est la kératite interstitielle diffuse que le bio-microscope montre constituée par la juxtaposition de nombreux petits nodules.

Quelques nodules présentent une opacité linéaire rectiligne de 2 à $3/10$ de mm. qui semble être une microfilaire morte. Les nodules sont parfois d'un diamètre à peine supérieur à la longueur de la microfilaire. Ils sont localisés dans la partie périphérique de la cornée, et même au voisinage immédiat du limbe. Il est moins fréquent d'en noter au centre de la cornée : aussi ne donne-t-elle guère de troubles visuels. Cette localisation paralimbaire semble liée au

trajet suivi par les microfilaires du derme conjonctival à la cornée, le long des gaines vasculaires du limbe.

La kératite ponctuée paraît surtout fréquente au début de l'infestation. Elle s'atténue ensuite progressivement. Elle guérit bien par le traitement (notézine). Elle semble en effet directement liée à la présence des microfilaires dans la cornée, et à l'infiltration leucocytaire qui en résulte.

Les troubles fonctionnels qu'elle provoque (blépharospasme, larmoiement, photophobie) seraient moins marqués (ou moins facilement appréciés) chez les Noirs que chez les Européens. Cependant dans la région du Mayo-Kebi (Tchad), le Médecin-Commandant SOUMMAIRE nous a montré une série de malades habitant des villages situés au bord du fleuve. L'apparition, ou une brusque augmentation du nombre des simules avait provoqué quelques mois auparavant de nombreuses infestations et des troubles oculaires assez intenses, rougeur, douleurs et photophobie. La population avait abandonné ses villages et s'était fixée « à des distances qui varient de 3 à 20 km. du fleuve » (SOUMMAIRE). A l'examen, il n'y avait ni trachome, ni conjonctivite aiguë notable, ni ulcération, mais des signes d'onchocercose. Avec la petite fente lumineuse de l'ophtalmoscope électrique et à la loupe nous n'avons vu que quelques punctuations paralimbaires. Mais le bio-microscope nous aurait sûrement montré des kératites ponctuées typiques. Cette forme de kérato-conjonctivite filarienne aiguë paraît rare en Afrique : elle est fréquente au Guatemala et s'accompagne souvent d'un pseudo-érysipèle (*Erisipela* de la Costa), avec réaction générale et fièvre importantes (39 à 40°)

Les microfilaires vivantes, mobiles, sont rares dans le parenchyme cornéen, — moins chez nos malades que chez ceux de RIDLEY, qui n'en a noté qu'une sur 1.000 malades examinés. Un embryon a été surpris au moment où il traversait l'endothélium pour tomber dans la chambre antérieure. Par contre, nous avons très souvent vu au bio-microscope des filaires mortes. Quelquefois leur nombre était considérable (une centaine ou davantage). Elles ont une teinte blanche, opaque et une forme généralement rectiligne. Les embryons, vivants ou morts, sont parallèles à la surface cornéenne leurs déplacements semblent guidés par la disposition des lamelles du parenchyme. En éclairage indirect, la lumière réfléchie montre leur double contour et les différencie d'autres stries du parenchyme cornéen, fréquemment constatées, mais qui ne sont peut-être pas spécifiques.

Chambre antérieure.

L'humeur aqueuse contient très souvent des microfilaires, plus ou moins nombreuses, et très mobiles. Chez un malade de Bamako, nous avons vu un peloton d'embryons de plus d'un millimètre de diamètre. Il semblait y en avoir une centaine formant un amas compact, dont la surface présentait un grouillement très vif. Des microfilaires isolées entouraient cet amas.

Dans l'humeur aqueuse, les microfilaires montrent des mouvements très rapides, elles se recourbent en épingle à cheveux et se détendent brusquement. Déplacées par leurs mouvements propres et entraînées par le courant de l'humeur aqueuse, elles sortent rapidement de la fente lumineuse du bio-microscope, et il n'est pas très facile de les suivre, en particulier dans leurs déplacements antéro-postérieurs. Il est commode d'utiliser une fente large, et de diminuer son obliquité par rapport à l'axe du microscope.

Le faux hypopyon, décrit par RIDLEY, est constitué par une masse de microfilaires en voie de désintégration, situé en bas de la chambre antérieure, à VI heures. Il attire l'iris vers le bas et, par suite, la pupille, qui prend une forme de poire. Il a de 1 à 3 mm. de hauteur, sa couleur est brunâtre. Les formes typiques sont rares, mais il est assez fréquent (10 0/0 des sujets examinés) de noter une très petite masse dans l'angle irido-cornéen et une faible attraction du bord pupillaire vers le bas.

Chez un malade, nous avons noté un très curieux *amas pigmentaire* sur la membrane de Descemet :

TRAORE LASSANA, 25 ans (atrophie discrète du nerf optique, choroïdite), présentait sur la Descemet droite un groupe d'une centaine de très petits grains de couleur brune, 4 ou 5 fois plus petits que les précipités habituels, tous de la même taille, ronds, accolés en un seul plan, comme du plomb de chasse sur une assiette. En dehors de ce placard, dont le contour était irrégulièrement découpé, se trouvaient quelques petits amas de quelques éléments et des éléments isolés. La Descemet gauche avait des grains semblables, mais en 3 petits amas de 10 à 20 éléments. Malgré une surface assez grande, ces amas n'étaient pas visibles à la loupe, mais seulement au bio-microscope. Ils étaient translucides et ne gênaient pas l'ophtalmoscopie.

L'examen bio-microscopique, en montrant les microfilaires, permet seul un diagnostic certain. Mais l'ensemble des modifications de la conjonctive et du limbe donne un aspect spécial, assez caractéristique pour orienter nettement le dépistage. Le bio-microscope ne permet pas l'identification parasitologique des embryons dans la

chambre antérieure. Mais il semble bien que seul l'*Onchocerca volvulus* puisse y être trouvé : les examens d'humeur aqueuse faits par M. BOITHIAS et par M. PFISTER n'ont jamais décelé d'embryons d'autres espèces.

Iris. — Un aspect d'atrophie diffuse de l'iris peut souvent être noté. Au début, les reliefs s'estompent, s'aplanissent. Ensuite sa surface devient terne et présente une série de petites cavités presque juxtaposées. Plus tard, le pigment a presque disparu, l'iris ressemble à une éponge synthétique, c'est « l'iris en pierre ponce » d'*Ochoterena*. A ce moment, l'iris apparaît translucide au bio-microscope, quand la lampe à fente est dirigée très obliquement sur la pupille. La régression de l'hépathélium pigmentaire est particulièrement visible au bord pupillaire, dont le liseré pigmentaire disparaît.

WEYTZ nous signalait qu'il est quelquefois remplacé par une mince membrane transparente, flottante, à laquelle il attache une grande valeur diagnostique. Nous n'avons pas eu l'occasion d'observer cet aspect mais nous avons noté dans plusieurs cas d'iritis plastique une mince ligne blanche, de largeur très régulière, qui suit le bord de l'iris au niveau des synéchies, et qui peut être considérée soit comme la membrane de WEYTZ, soit comme un exsudat.

D'autre part, les iritis plastiques classiques à synéchies plus ou moins étendues, ne sont pas rares. Nous n'avons observé aucun cas de la séclusion pupillaire. Nous avons noté chez 8 malades la déformation de la pupille en poire avec le faux hypopyon.

Le corps ciliaire nous a paru rarement touché.

Peu de malades présentaient de la Descémétite et aucun, de l'hypopyon. Nous n'avons observé aucun cas d'hypertonie, accident cependant signalé comme fréquent par certains auteurs.

Les cataractes sont beaucoup plus nombreuses en A. O. F. et en A. E. F. qu'en Afrique du Nord, et que dans la métropole. Elles sont très fréquentes dès l'âge de 40 ans : chez les sujets encore jeunes, l'opacification paraît soit être diffuse d'emblée, soit débiter par le noyau du cristallin. Elle se traduit à l'éclairage oblique par une teinte laiteuse uniforme de la pupille, sans les opacités cunéiformes (en « cavaliers ») fréquents dans la cataracte dite sénile.

Nous n'avons pas la preuve que l'onchocercose soit la cause de toutes ou de certaines de ces cataractes, mais nous les avons très souvent notées chez des sujets présentant des lésions filariennes. Le phototraumatisme, par la vive lumière du soleil tropical, peut également être incriminé.

Le traitement général actuellement utilisé par le S. G. H. M. P. de l'A. O. F. (notézine et moranyl), donne des résultats excellents. Mais nous avons pensé qu'un traitement oculaire pourrait avoir son intérêt. Les instillations d'un collyre seront sans doute peu efficaces,

leur effet sera peu durable. Les injections sous-conjonctivales, qu'un infirmier attentif peut facilement réussir, seront préférables. Elles ne peuvent pas constituer un traitement de base, mais il est possible cependant qu'elles aient leur utilité en soulageant rapidement le malade et, par ailleurs, en ayant sur lui un effet moral favorable.

Nous avons demandé aux laboratoires « Spécia », la fabrication de tout petits comprimés, de quelques centigrammes destinés à être placés dans le sac conjonctival. Ils semblent susceptibles d'une action plus prolongée que le collyre.

CONCLUSIONS

Nous voyons donc que le segment antérieur de l'œil présente souvent chez l'onchocercarien des lésions gênantes ou pénibles et dont certains diminuent la vision de façon importante.

Même sans appareils spéciaux, l'examen oculaire fournit des signes de probabilité de l'onchocercose et oriente le diagnostic qui sera complété par l'examen clinique (lésions cutanées et recherche soigneuse des nodules) et surtout par la recherche des embryons dans un fragment de conjonctive ou dans la sérosité dermique. Rappelons qu'un examen négatif ne suffit pas à écarter le diagnostic et qu'il faut souvent plusieurs examens, à différentes heures de la journée (phototropisme des microfilaires) pour obtenir un résultat positif.

Le dépistage précoce est d'une haute importance, pour traiter le malade avant l'apparition des graves lésions rétinienne et névritiques.

(Travail du Service d'Hygiène mobile et de Prophylaxie de l'A. O. F., de l'Institut du Trachome du Soudan et de l'Institut d'Ophtalmologie Tropicale d'Alger).

BIBLIOGRAPHIE

Une bibliographie étendue peut être trouvée dans les travaux suivants :

- TOULANT (P.). — Onchocercose. Affections parasitaires de l'œil. *Traité d'Ophtalmologie*, 7, 737, Masson, édit., Paris, 1939.
- RIDLEY (H.). — Ocular Onchocerciasis including an investigation in the Gold Coast. *British Journal of Ophth.*, London, 1945.
- TOULANT (MADELEINE). — *Les lésions oculaires de la Trypanosomiase*, Masson, édit., Paris, 1950.
- Le problème de l'onchocercose oculaire. *Algérie Médicale*, janvier 1950, 43, n° 1.

- TOULANT (P.), ROBINEAU (A.) et PUYUELO (R.). — Atrophie du nerf optique dans l'onchocercose africaine. *Algérie Médicale*, janvier 1950, 44, n° 1.
- PUYUELO et HOLSTEIN. — *L'onchocercose humaine en Afrique Noire française. Médecine Tropicale*, 1950, n° 3, 399.
- APPELMANS. — *Arch. d'Opht.*, mars 1952.
- Les troubles visuels dans l'onchocercose africaine. *Rev. Belge des Sc. Méd.*, août-septembre 1935, 7, n° 7.
- TORRES ESTRADA. — *Etude des microfilaires dans les yeux de malades atteints d'onchocercose*. Congrès Panaméricain d'Ophtal. Mexico, 1952.
-

TABLE ANALYTIQUE DES MATIÈRES

CONTENUES DANS LE BULLETIN

DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE

PENDANT L'ANNÉE 1952

A

	PAGES
Abcès du foie chez un Européen nouvellement arrivé à Tananarive.	699
— Hépatite suppurée et — du poumon au cours d'un traitement par électro-choc	704
— du foie amibiens et — du foie microbiens	799
Acarien. Contribution à l'étude des — des genres <i>Thrombicula schöngastia</i> et <i>Schöngastiella</i> recueillis sur les rongeurs de l'Oubangui-Chari	747
Afrique équatoriale française. Un foyer épidémique de charbon bactéridien en Oubangui-Chari (— — —).	12
— — — — — Epidémie familiale de rickettsiose varicelliforme dans un village de l'Oubangui-Chari (— — —).	19
— — — — — Deux nouvelles espèces d'acariens en Oubangui-Chari (— — —) : <i>Schöngastia oubanguiana</i> Marc André 1950 et <i>Schöngastiella cæca</i> Marc André 1950	196
— — — — — Existence à Brazzaville du virus de l'ictère épidémique d'Oubangui. Rôle des moustiques dans sa transmission.	304
— — — — — Le diagnostic de laboratoire de l'ictère épidémique à virus de l'— — —.	592
— — — — — Diagnostic étiologique difficile d'un cas mortel de syndrome de LANDRY à Brazzaville	595
— — — — — Considérations sur le rôle du facteur hygrométrique dans l'étiologie du pian en Oubangui-Chari (— — —).	731
— — — — — Contribution à l'étude des acariens des genres <i>Thrombicula schöngastia</i> et <i>Schöngastiella</i> recueillis sur les rongeurs de l'Oubangui-Chari (— — —).	747
— du Nord. Chlorignane et prophylaxie antimalarique dans deux villages de Kabylie	460
— occidentale française. Trypano-prévention chimiothérapie des zébus en — — —	51
<i>Bull. Soc. Path. Ex.</i> , n° 6, 1952.	53

Afrique occidentale française. Etude de la cuti-réaction à la tuberculine en — — —	336
Allocution du Président	2
Amibiase. Etude de l'activité amœbicide expérimentale du bis-(p. arsonophénylamino)-1, 2-éthane (4.763 RP)	782
— Abscès du foie amibiens et absès du foie microbiens.	799
— Traitement de l'— intestinale par le bis-(p. arsonophénylamino)-1-2-éthane (4.763 RP). Premiers résultats cliniques.	786
— Le dibromhydrate d' amino oxyconessine en thérapeutique de l'— intestinale ou hépatique. Résultats obtenus	86
— Note à propos du traitement de la dysenterie amibienne par la terramycine	190
— Traitement de l'— par le direxiodé	193
— Premiers essais de traitement de l'— en Indochine par l'acide p. sulfamido-o-amino-phényl-arsinique.	486
Antrycide. Action de l'— sur les infections trypanosomiennes des tsés-tsés	451
Arsobal. Du traitement des nouveaux trypanosomés par le 3.854 R. P. ou —	653

B

Bassin. Etude clinique et radiologique du — de la femme malgache.	702
B. C. G. Sur l'emploi du test-diagnostic du —	153
— Note préliminaire sur les possibilités d'applications de la méthode de FOLEY et PARROT à Madagascar.	424
Bilharziose. Nomenclature simplifiée des mollusques africains vecteurs de —; suggestions pour une discussion raisonnée sur une future classification	381
— Pneumopathie aiguë à <i>S. hæmatobium</i>	680
— A propos d'un foyer isolé de — intestinale à Madagascar.	744
Brucellose. A propos de l'existence de la — bovine à l'île Maurice. Possibilités de son introduction à Madagascar.	401

C

Calcul. D'étranges — vésicaux.	704
Cameroun. Infection naturelle de <i>Glossina caliginea</i> dans les gîtes à palétuviers de Douala (— français)	205
— Les modalités de l'infection trypanosomienne observées chez les <i>Glossina caliginea</i> des gîtes à palétuviers de Douala	228
— La <i>Glossina palpalis</i> des zones côtières à palétuviers de Douala (— français)	389
Cécidomyie. Sur une — accidentellement hématophage.	200
Cératopogonide. Sur quelques — piqueurs de France et de Tunisie	202
— Un — nouveau du Soudan français vulnérant pour l'homme (<i>Dipt. heleidæ</i>)	472

	PAGES
Césarienne (opération). Rupture utérine saturée. — 14 mois après . . .	695
— — — A propos de 100 — transversales	695
Charbon. Un foyer épidémique de — bactérien en Oubangui-Chari (A. E. F.)	12
Chaulmoogra (huile de). Action de l'huile de — sur des lésions syphilitiques secondaires	173
— — — Un cas de pian rebelle au bismuth, au mercure et à la pénicilline, ayant guéri à la suite d'un traitement à l'huile de — . . .	733
Chimiothérapie. Trypano-prévention chimiothérapique des zébus en A. O. F.	51
— — — La trypanosomiase en Oubangui-Chari. Le foyer de l'Ouham. Sa prophylaxie par la Lomidine . . .	235
Chloriguane. — et prophylaxie antimalarique dans deux villages de Kabylie	460
Chloromycétine. Considérations sur un premier essai de traitement d'un cas de peste pulmonaire par la —	402
— — — Sur un cas de peste bubonique, avec début de septicémie, traité et guéri par la —	429
— — — A propos d'un cas de noma traité par la —	698
— — — Première guérison d'un cas de peste pulmonaire par la —	699
Colombie. La leishmaniose américaine dans les hôpitaux de Bogota (—).	78
Conessine. Le dibromhydrate d'amino-oxyconessine en thérapeutique de l'amibiase intestinale ou hépatique. Résultats obtenus	86
Congrès (Ve). — internationaux de médecine tropicale et du paludisme.	147
Conjonctivite. Existence en Indochine de la — contagieuse des ruminants.	169
Copro-culture. Intérêt des — après dessiccation dans le diagnostic des affections typhiques	703
Correspondance.	710
<i>Culex</i> . Contribution à l'étude d'un biotype tunisien du moustique commun — <i>pipiens</i> L.	546
Culicide. Fécondation et reproduction en insectarium du — eurygame <i>Theobaldia annulata</i> Schr	469
Culture. Milieu type pour la culture des protozoaires parasites des voies digestives. Intérêt au point de vue du diagnostic coprologique	186
Cuti-réaction. Etude de la — à la tuberculine en A. O. F.	336

D

Delanoë (Mme E.). — Nécrologie.	6
Démographie. A propos de la — de la Guyane Française. Structure de la population d'après le recensement de 1946. 261,	710

Dermatose. L'observation d'un syndrome cutané dû aux morsures de <i>Thrombicula autumnalis</i>	60
Diamidinodiphénoxyptane. Etude de l'action thérapeutique curative du — sur l'infection expérimentale à <i>Tr. gambiense</i> du rat	321
— Le traitement de la dourine par la p. p' —	608
Diaminopyrimidine. Etude expérimentale de l'activité anti-paludique d'une 2-4 —	29
— Traitement curatif du paludisme par une 2-4 — . Premiers résultats	33
Direxiode. Traitement de l'amibiase par le —	193
Dourine. Le traitement de la — par la p. p' diamidinodiphénoxyptane.	608
Dupuytren (maladie de). Sur un cas de maladie de — amélioré par la thérapeutique tissulaire	697
Dysenterie. Le dibromhydrate d'amino-oxycnessine en thérapeuti- que de l'amibiase intestinale ou hépatique. Résultats obtenus.	86
— Note à propos du traitement de la — amibienne par la terramycine	190
— Traitement de l'amibiase par le direxiode	193

E

Electrophorèse. Etude par — des fractions protéiques du sérum san- guin d'hommes et de cobayes infectés par des try- panosomes.	518
Eléphantiasis. Guérison d'un œdème chronique éléphantiasique du membre inférieur par le débridement de l'anneau crural	217
Epidémiologie. Enquête épidémiologique comparative sur les ricket- tsioses chez les habitants de deux villages des sava- nes de l'Oubangui-Chari, l'un situé sur une route de transit, l'autre éloigné de tout passage	447
Epithélioma. Epithélio-sarcome du cuir chevelu	396
Errata	9, 438, 578
Extrême-Orient. La diagnose du genre <i>Ancistropsylla</i> (<i>Siphonap- tera</i>) d' —	475

F

Fièvre boutonneuse. — — compliquée de rétinite	310
— — La forêt équatoriale doit-elle être considérée comme une zone endémique des rickettsioses? Comportement des pygmées de la Lobaye (Oubangui-Chari), vis-à-vis des antigènes des typhus épidémiques, murin, de la — — et de la fièvre Q	599

	PAGES
Fièvre exanthématique. — — par morsures de tiques	166
— — — — du groupe typhus à tiques à Bobo-Dioulasso (Haute Volta)	626
— jaune. Symptomatologie amarile dans un cas d'hépatonéphrite pneumococcique observé chez une indigène de l'Oubangui-Chari. Difficultés du diagnostic	292
— pourprée. Les tests cutanés dans l'étude des cinq rickettsioses majeures, typhus épidémique, typhus murin, fièvres du groupe boutonneux — —, fièvre Q, fièvre du groupe oriental	632
— Q. A propos de la — — et de sa diffusion dans le monde, sa constatation en Iran	23
— — Recherches sur la — — à Madagascar	436
— — A propos des noms de la Q Fever et de son agent pathogène.	576
— — La forêt équatoriale doit-elle être considérée comme une zone endémique des rickettsioses? Comportement des pygmées de la Lobaye (Oubangui-Chari), vis-à-vis des antigènes des typhus épidémique, murin, de la fièvre boutonneuse et de la — —	599
— — Recherches sur la — — à Madagascar	602, 697
— — Les tests cutanés dans l'étude des cinq rickettsioses majeures, typhus épidémique, typhus murin, fièvres du groupe boutonneux-pourpré, — —, fièvres du groupe oriental	632
— récurrente. Contribution à l'étude de la — — malgache (<i>Borrelia duttoni</i>) par des <i>Ornithodoros moubata</i> de même origine	69
Filaire. Exemples de la périodicité nocturne de <i>Wuchereria bancrofti</i> au Sud Vietnam.	614
Filariose. Sur un cas de lésions génitales lymphatico-veineuses dans la — de Bancroft.	56
— Répartition et fréquence des — en Haute Volta et en particulier dans la région de Bobo-Dioulasso:	92
Filatov (méthode de). La thérapie tissulaire suivant la méthode de — dans le traitement des ulcères tropicaux des membres inférieurs	182
Fistule. A propos de la cure des — vésico-vaginales par transplantation des uretères	704
Flavoquine. Emploi de la — dans le traitement du paludisme.	769
Foie. Abscès du — chez un Européen nouvellement arrivé à Tananarive	699
— Hépatite suppurée et absès du poumon au cours d'un traitement par électro-choc	701
— Abscès du — amibiens et absès du — microbiens	799
Fondation. Information : A propos de la création d'une — Charles NICOLLE	7

G

Gamonte. Les — des <i>Plasmodium</i> humains <i>P. vivax</i> et <i>P. falciparum</i> .	734
<i>Glossina caliginea</i> . Présentation : pupe de — — Aust.	40
— — Infection naturelle de — — dans les gîtes à palétuviers de Douala (Cameroun français).	206
— — Les modalités de l'infection trypanosomienne observées chez les — — des gîtes à palétuviers de Douala.	228
— — La — — des zones côtières à palétuviers de Douala (Cameroun français)	389
Glossine. Action de l'antricyde sur les infections trypanosomiennes des tsés-tsés	431
Gorille. Pathologie du —	565
Granulome. Sur le — ulcéreux des organes génitaux en Guyane française. Son traitement et son étiologie	15
Grossesse. Rupture utérine suturée. Césarienne 14 mois après.	695
— Deux nouvelles — abdominales opérées à la Maternité de l'Hôpital Principal	696
— A propos d'un cinquième cas de — abdominale près du terme	698
— Tuberculose et — ; à propos d'une observation curieuse	701
— Une nouvelle — abdominale à terme	703
Guadeloupe. Sur la présence de <i>Triatoma rubrofasciata</i> de Geer et sur son infection naturelle par <i>T. conorrhini</i> (Donovan) en — et en Guyane française.	222
— <i>Larva migrans</i> en —	612
Guyane. Sur le granulome ulcéreux des organes génitaux en — française. Son traitement et son étiologie	15
— Sur la présence de <i>Triatoma rubrofasciata</i> de Geer et sur son infection naturelle par <i>T. conorrhini</i> (Donovan) en Guadeloupe et en — française	222
— Démographie de la — française	261
— Moniliase broncho-pulmonaire en — française.	620
— A propos de la démographie de la — française. Structure de la population d'après le recensement de 1946	710

H

Haute Volta. Répartition et fréquence des filarioses en — — et en particulier dans la région de Bobo-Dioulasso	92
— — Fièvre exanthématique du groupe typhus à tiques à Bobo-Dioulasso (—).	626
Hématies falciformes. Les manifestations neuropsychiques de la sicklémie (A propos d'une forme mentale chez un noir)	403
Hémoculture. Valeur pratique de l'— comme moyen de diagnostic dans la trypanosomiasse humaine à <i>T. gambiense</i>	503

	PAGES
Hépatite. Symptomatologie d'hépatonéphrite pneumococcique observée chez une indigène de l'Oubangui-Charri. Difficultés du diagnostic	292
— Abscès du foie chez un Européen nouvellement arrivé à Tananarive	699
— — suppurée et abcès du poumon au cours d'un traitement par l'électro-choc	701
— Abscès du foie amibiens et abcès du foie microbiens	799

I

Ictère. Sur un cas d'— spirochétosique traité à la pénicilline	24
— Existence à Brazzaville, du virus de l'— épidémique d'Oubangui. Rôle des moustiques dans sa transmission	304
— Le diagnostic du laboratoire de l'— épidémique à virus de l'A. E. F.	592
Indochine. Sur un cas de kala-azar et de mélioirose observé en —	45
— Existence en — de la conjonctivite contagieuse des ruminants	169
— Premiers essais de prophylaxie collective du paludisme en — par la diamino-2-4 (chloro 4'phényl) 5-éthyl-6-pyrimidine (50-63 B. W. ou 4.753 R. P.)	645
Infection. Flore bactérienne des — urinaires	439
Information. A propos de la création d'une fondation Charles NICOLLE	7
Information	147, 291, 434
Iran. A propos de la fièvre Q et de sa diffusion dans le monde; sa constatation en —	23
Insecte. Remarques sur les techniques modernes de montage rapide des — et l'utilisation des résines polyvinylques en microscopie.	208
Insecticide. La prophylaxie de la peste au moyen des — organiques de synthèse à Tananarive : premiers résultats	409
— Prophylaxie du paludisme à Tananarive au moyen des — de contact : premiers résultats	408
Isoniazide. Note préliminaire sur 3 cas de tuberculose traités par l'Isonicotinyl-Hydrazide	703

K

Kala-azar. Sur un cas de — et de mélioirose observé en Indochine.	45
Kyste. Au sujet du traitement chirurgical d'un — paradentaire étendu.	700
Kwashiorkor. Contribution à l'étude de la dégénérescence graisseuse du foie chez le jeune enfant noir (—)	113, 242

L

Lait. Recherche de l'élimination de la nivaquine et son dosage dans le — de femme.	401
Landry. Diagnostic étiologique difficile d'un cas mortel de syndrome de — à Brazzaville.	595

	PAGES
<i>Larva migrans</i> . — en Guadeloupe	612
Lèpre. La vitaminothérapie E dans la —. Névrites et troubles trophiques	157
— La vitaminothérapie P. P. dans la — (intolérance aux sulfones et réactions léprotiques)	161
— Le traitement sulfoné peut modifier la réponse du test de Mitsuda chez les lépreux indifférenciés	295
— Le traitement de la — par le thiosémicarbazone (T. B. I).	300
— Conduite à tenir dans les réactions lépreuses	344
— La vitaminothérapie C dans la — (formes tuberculoïdes réactionnelles)	443
— Eruptions furonculoïdes, folliculaires, acnéiformes de poussées au cours du traitement de la — par la sulfone-mère.	480
— Sur le traitement sulfoné de la —. Devenir de la phénylpropyldiaminodiphénylsulfone (sulfone disubstituée) administrée <i>per os</i> dans l'organisme. Mode d'action.	583
— Sur le traitement sulfoné de la —. Devenir de la diaminodiphénylsulfone-acétylsulfonamide (disulfone) administrée <i>per os</i> dans l'organisme	712
— Sur le traitement sulfoné de la —. Devenir de la phénylpropyldiaminodiphénylsulfone, sulfone disubstituée administrée <i>per os</i> dans l'organisme	717
— — nerveuses pures dermatologiquement asymptomatiques. — minimales, précession des lésions nerveuses sur les symptômes cutanés	749
— Quelques remarques sur la sulfonothérapie dans la —	757
<i>Leishmania</i> . Un nouveau milieu de culture pour —	43
Leishmaniose. Sur un cas de kala-azar et de mélioirose observé en Indochine	45
— La — américaine dans les hôpitaux de Bogota (Colombie).	78

M

Madagascar. A propos de l'existence de la brucellose bovine à l'Ile Maurice. Possibilités de son introduction à —	401
— Recherche de l'élimination de la nivaquine et son dosage dans le lait de femme	401
— Considérations sur un premier essai de traitement d'un cas de peste pulmonaire par la chloromycétine	402
— Prophylaxie du paludisme à Tananarive au moyen des insecticides de contact : premiers résultats.	408
— Etude clinique et radiologique de la tuberculose à —. I. Les lobites tuberculeuses en milieu malgache	408
— La prophylaxie de la peste au moyen des insecticides organiques de synthèse à Tananarive : premiers résultats	409
— Note préliminaire sur les possibilités d'application de la méthode de FOLEY et PARROT à —.	424

	PAGES
Madagascar. Infection naturelle à bacille de YERSIN chez des cobayes et des lapins domestiques. La présence de cobayes dans le clapier écarte-t-elle les rats ?	425
— Sur l'état actuel de la Santé Publique à —. Orientation future de l'action sanitaire.	427
— Sur un cas de peste bubonique, avec début de septicémie, traité et guéri par la chloromycétine.	429
— Recherches sur la Q fever à — 436, 602,	697
— Deux nouvelles grossesses abdominales opérées à la maternité de l'Hôpital Principal de —	696
— A propos de 100 césariennes transversales.	695
— Rupture utérine saturée. Césarienne 14 mois après	695
— A propos de <i>Phlebotomus squamipleuris</i>	696
— Sur un cas de maladie de Dupuytren amélioré par la thérapeutique tissulaire.	697
— A propos d'un cas de rupture utérine	698
— A propos d'un cas de noma traité par la chloromycétine.	698
— A propos d'un cinquième cas de grossesse abdominale près du terme	698
— Elimination de la sulfone-mère par le lait de femme. Conduite à tenir vis-à-vis de l'enfant issu de lépreux.	699
— Première guérison d'un cas de peste pulmonaire par la chloromycétine	699
— Absès du foie chez un Européen nouvellement arrivé à Tananarive	699
— Au sujet du traitement chirurgical d'un kyste paradentaire étendu	700
— La vaccination antiseptique aviaire à —	700
— Premières guérisons de cas de peste pulmonaire par la terramycine	701
— Tuberculose et grossesse; à propos d'une observation curieuse.	701
— Hépatite suppurée et abcès du poumon au cours d'un traitement par électro-choc	701
— Etude clinique et radiologique du bassin de la femme malgache	702
— La réaction de Migliano-Cirera pour le séro-diagnostic de la syphilis	702
— Intérêt des coprocultures après dessiccation dans le diagnostic des affections typhiques	703
— Une nouvelle grossesse abdominale à terme	703
— Note préliminaire sur 3 cas de tuberculose traités par l'Isonicotinyl-Hydrazide.	703
— D'étranges calculs vésicaux	704
— A propos de la cure des fistules vésico-vaginales par transplantation des uretères	704
— Maladie de Recklinghausen cutanée avec lésions du fond de l'œil.	705

Madagascar. Note préliminaire sur l'apparition d'une stomatite atypique contagieuse limitée à Nossi-Bé	705
— Considération sur la rage canine et ses incidences humaines à Tananarive.	705
— A propos de 3 cas de salmonellose à <i>Typhi murium</i>	706
— Infection à <i>Salmonella anatum</i>	706
— A propos d'un foyer isolé de bilharziose intestinale à —	744
Maurice (Ile). A propos de l'existence de la brucellose bovine à l'Ile —. Possibilités de son introduction à Madagascar	401
Mélioïdose. Sur un cas de kala-azar et de — observé en Indochine	45
— Un cas de — pulmonaire	62
Mollusque. Nomenclature simplifiée des — africains vecteurs de bilharzioses. Suggestions pour une discussion raisonnée sur une future classification	381
Moniliase. — broncho-pulmonaire en Guyane française	620
Moustique. Existence à Brazzaville du virus de l'ictère épidémique d'Oubangui. Rôle des — dans sa transmission	304
— Fécondation et reproduction en insectarium du culicidé eurygame <i>Theobaldia annulata</i> Schr.	469
— Contribution à l'étude d'un biotype tunisien du — commun <i>Culex pipiens</i> L	546

N

Nécrologie. Mme E. DELANOE	6
Néphrite. Symptomatologie amarile dans un cas d'hépto — pneumococcique, observé chez une indigène de l'Oubangui. Difficultés du diagnostic	292
Nicolle (Ch.). A propos de la création d'une fondation CHARLES —	7
Nivaquine. Recherche de l'élimination de la — et son dosage dans le lait de femme	401
Noma. A propos d'un cas de — traité par la chloromycétine	698

O

Onchocercose. Le segment antérieur de l'œil dans l'—	811
Organes génitaux. Sur le granulome ulcéreux des — — en Guyane française. Son traitement et son étiologie	45
<i>Ornithodoros moubata</i> . Contribution à l'étude de la fièvre récurrente malgache (<i>Borrelia duttoni</i>) par des — — de même origine	69
Oubangui-Chari. Un foyer épidémique de charbon bactérien en — — (A. E. F.)	12
— — Epidémie familiale de rickettsiose varicelliforme dans un village de l'— — (A. E. F.)	19
— — Deux nouvelles espèces d'acariens en — — (A. E. F.): <i>Shöngastia oubanguiana</i> Marc André 1930 et <i>Schöngastiella cæca</i> Marc André 1930	196

	PAGES
Oubangui-Chari. Etude des rongeurs de l'— (A. E. F.).	212
— — La trypanosomiase en — —. Le foyer de l'Ouham. Sa prophylaxie par la lomidine	235
— — Symptomatologie amarile dans un cas d'hépatonéphrite pneumococcique observé chez une indigène de l'— —. Difficulté du diagnostic.	292
— — Existence à Brazzaville du virus de l'ictère épidémique d'—. Rôle des moustiques dans sa transmission	304
— — Le typhus murin de l'— est grave, il mériterait le nom de tropical, son diagnostic peut être difficile. On peut y remédier par électrophorèse sur papier.	306
— — Le comportement des sérums de divers animaux domestiques de l'— — vis-à-vis de l'antigène épidémique	313
— — Enquête épidémiologique comparative sur les rickettsioses chez les habitants de deux villages des savanes de l'— —, l'un situé sur une route de transit, l'autre éloigné de tout passage	447
— — Mise en évidence de toxoplasmes sur souris inoculées avec des broyats de <i>Thrombicula le gaci</i> — Marc André 1930 — recueillis sur <i>Lemniscomys barbarus striatus</i> et sur <i>Myomys cunninghami alberti</i> capturée en — —.	449
— — Présence du <i>Thrombicula sicei</i> Marc André 1930 sur les oiseaux piéteurs de l'— — <i>Gallus domesticus</i> , <i>Numida meleagris</i> et <i>Ptilopachus petrosus</i>	477
— — La forêt équatoriale doit-elle être considérée comme une zone endémique des rickettsioses? Comportement des pygmées de la Lobaye (— —), vis-à-vis des antigènes des typhus épidémique, murin, de la fièvre boutonneuse et de la fièvre Q	599
— — Considérations sur le rôle du facteur hygrométrique dans l'étiologie du pian en — — (A. E. F.).	731
— — Contribution à l'étude des genres <i>Thrombicula schöngastiella</i> recueillis sur les rongeurs de l'— — (A. E. F.).	747
Oxyurose. Remarques sur l'emploi, contre l'—, de l'ester thymolique de l'acide N-isoamylcarbamique	465

P

Paludisme. Etude expérimentale de l'activité antipaludique d'une 2-4 diaminopyrimidine	29
— Traitement curatif du — par une 2-4 diaminopyrimidine. Premiers résultats	33
— Prophylaxie collective du — à Tananarive au moyen des insecticides de contact : premiers résultats	408

Paludisme. Etude de la résistance de <i>Plasmodium berghei</i> aux basses températures	456
— Chloriguane et prophylaxie antimalarique dans deux villages de Kabylie	460
— Le — expérimental du rat blanc à <i>Plasmodium berghei</i>	524
— Premiers essais de prophylaxie collective du — en Indochine par la diamino 2-4 (chloro 4'phényl)-5-éthyl-6-pyrimidine (50-63 B. W. ou 4.753 R. P.)	645
— Emploi de la flavoquine dans le traitement du —	769
— <i>Pl. berghei</i> et recherche de médicaments antipaludiques	776
Pénicilline. Sur un cas d'ictère spirochétosique traité à la —	24
Peste. — bovine. Richesse en virus pestique des tissus nerveux et de la moelle osseuse de veaux atteints de — bovine expérimentale	148
— Considérations sur un premier essai de traitement d'un cas de — pulmonaire par la chloromycétine	402
— La prophylaxie de la — au moyen des insecticides organiques de synthèse à Tananarive : premiers résultats	409
— Infection naturelle à bacille de Yersin chez des cobayes et des lapins domestiques. La présence de cobayes dans le clapier écarte-t-elle les rats ?	425
— Sur un cas de — bubonique, avec début de septicémie, traité et guéri par la chloromycétine	429
— Présentation de radiographies (— pulmonaire)	435
— Première guérison d'un cas de — pulmonaire par la chloromycétine	699
— Premières guérisons de cas de — pulmonaire par la terramycine	701
— aviaire. La vaccination antipestique aviaire à Madagascar	700
Phlébotome. Présence de <i>Phlebotomus (Larroussius) perniciosus</i> Newstead 1911 et de <i>Phlebotomus (Larroussius) ariasi</i> Tonnoir 1921 à la Théoule (Alpes maritimes)	618
— A propos de <i>Phlebotomus squamipleuris</i>	696
Pian. Observations sur le traitement du — par la terramycine	176
— Considérations sur le rôle du facteur hygrométrique dans l'étiologie du — en Oubangui-Chari (A. E. F.)	731
— Un cas de — rebelle au bismuth, au mercure et à la pénicilline, ayant guéri à la suite d'un traitement à l'huile de Chaulmoogra	733
Plasmodium. Les gamontes des — humains <i>P. vivax</i> et <i>P. falciparum</i>	734
— Note sur la morphologie du — <i>berghei</i> Vincke et Lips observé au microscope en contraste de phase	740
— <i>berghei</i> . Etude de la résistance de — — aux basses températures	456
— — Le paludisme expérimental du rat blanc à — —	524
— — — — et recherche de médicaments antipaludiques	776

	PAGES
Pneumocoque. Symptomatologie amarile dans un cas d'hépatonéphrite pneumococcique observé chez une indigène de l'Oubangui-Chari. Difficultés du diagnostic . . .	292
Pneumopathie. — aiguë à <i>S. hæmatobium</i>	680
Poumon. Un cas de mélioiidose pulmonaire.	62
— Hépatite suppurée et abcès du — au cours d'un traitement par électro-choc	701
Présentation d'ouvrages 9, 147,	709
Prophylaxie. — du paludisme à Tananarive au moyen des insecticides de contact : premiers résultats	408
— La — de la peste au moyen des insecticides organiques de synthèse à Tananarive : premiers résultats	409
— Premiers essais de — collective du paludisme en Indochine par la diamino-2-4 (chloro 4-phényl) 5-éthyl-6-pyrimidine (50-63 B. W. ou 4.753 R. P.)	645
Protozoaire. Milieu type pour la culture des — parasites des voies digestives. Intérêt au point de vue du diagnostic coprologique	186
Puce. La diagnose du genre <i>Ancistropsylla</i> (<i>Siphonaptera</i>) d'Extrême-Orient	475
— Description d'une nouvelle espèce de — du genre <i>Ancistropsylla</i> (Toumanoff et Fuller 1947) avec quelques remarques sur la position taxonomique de ce genre.	554
— La redescription d' <i>Ancistropsylla roubaudi</i> Toumanoff et Fuller 1947	560
— Acquisitions récentes sur les — domiciliaires de la ville de Dakar	688

Q

Quinine. Le tétanos post-quinique	329
--	-----

R

Rage. Quatre cas de — humaine	587
— Considérations sur la — canine et ses incidences humaines à Tananarive.	705
Résine. Remarques sur les techniques modernes de montage rapide des insectes et l'utilisation des — polyvinyliques en microscopie	203
Rickettsiose. Epidémie familiale de — varicelliforme dans un village de l'Oubangui-Chari (A. E. F.).	19
— A propos de la fièvre Q et de sa diffusion dans le monde, sa constatation en Iran.	23
— Fièvres exanthématiques par morsures de tiques	166
— Le typhus murin de l'Oubangui est grave; il mériterait le nom de tropical, son diagnostic peut être difficile; on peut y remédier par électrophorèse sur papier.	306
— Fièvre boutonneuse compliquée de rétinite	310

Rickettsiose. Le comportement des sérums de divers animaux domestiques de l'Oubangui-Chari, vis-à-vis de l'antigène épidémique	313
— Les possibilités de diffusion d'une souche de typhus sporadique de type épidémique	350
— Recherches sur la Q Fever à Madagascar	436
— Enquête épidémiologique comparative sur les — chez les habitants de deux villages des savanes de l'Oubangui-Chari, l'un situé sur une route de transit, l'autre éloigné de tout passage.	447
— A propos des noms de la Q Fever et de son agent pathogène	576
— La forêt équatoriale doit-elle être considérée comme une zone endémique des — ? Comportement des pygmées de la Lobaye (Oubangui-Chari), vis-à-vis des antigènes des typhus épidémique, murin, de la fièvre boutonneuse et de la fièvre Q.	599
— Fièvre exanthématique du groupe typhus à tiques à Bobo-Dioulasso (Haute-Volta).	626
— Les tests cutanés dans l'étude des — majeures, typhus épidémique, typhus murin, fièvres du groupe bouton-neux-pourpre, fièvre Q, fièvres du groupe oriental	632
— Recherche sur la Q Fever à Madagascar	697
— Recherches comparatives sur la diffusion des — sur le cobaye.	721
— Peut-on différencier les divers types de — par simple inoculation à l'animal et dans l'œuf.	763
Rongeur. Etude des — de l'Oubangui-Chari (A. E. F.)	212

S

Salmonellose. Première identification au Vietnam de <i>Salmonella sendai</i> au cours d'une fièvre à allure pseudo-palustre.	579
— A propos de 3 cas de — à <i>Typhi murium</i>	706
— Infection à <i>Salmonella anatum</i>	706
Santé publique. Sur l'état actuel de la — à Madagascar. Orientation future de l'action sanitaire	427
Sarcome. Epithélio-sarcome du cuir chevelu	396
Schistosome. Pneumopathie aiguë à <i>S. hæmatobium</i>	680
<i>Schöngastia oubanguiana</i> . Deux nouvelles espèces d'acariens en Oubangui-Chari (A. E. F.) : — — Marc André 1950 et <i>Schöngastiella cæca</i> Marc André 1950	196
<i>Schöngastiella cæca</i> . Deux nouvelles espèces d'acariens en Oubangui-Chari (A. E. F.) : <i>Schöngastia oubanguiana</i> Marc André 1950 et — — Marc André 1950.	196
Sérologie. Conclusions tirées de l'emploi des réactions classiques pour le diagnostic de syphilis dans le sang et les liquides céphalo-rachidiens normaux et pathologiques chez le noir africain	316

	PAGES
Sérologie. Recherches sur la Q Fever à Madagascar.	602
— La réaction de Migliano-Cirera pour le séro-diagnostic de la syphilis.	702
Sérum. Le comportement des — de divers animaux domestiques de l'Oubangui-Chari vis-à-vis de l'antigène épidémique.	313
— Etude par électrophorèse des fractions protéiques du — sanguin d'hommes et de cobayes infectés par des trypanosomes.	518
Sicklemie. Les manifestations neuro-psychiques de la — (A propos d'une forme mentale chez un noir)	403
Société des Sciences médicales de Madagascar	401, 695
Soudan. Un cératopogonide nouveau du — français vulnérant pour l'homme (Dipt. <i>Heleidæ</i>)	472
Spirochétose. Sur un cas d'ictère spirochétosique traité à la pénicilline	24
— Contribution à l'étude de la fièvre récurrente malgache (<i>Borrelia duttoni</i>) par des <i>Ornithodoros moubata</i> de même origine	69
Stomatite. Note préliminaire sur l'apparition d'une — atypique contagieuse limitée à Nossi-Bé	703
Sulfarside. Premiers essais de traitement de l'amibiase en Indochine par l'acide P. sulfamido-o-amino-phénylarsinique	486
Sulfone. Le traitement sulfoné peut modifier la réponse du test de Mitsuda chez les lépreux indifférenciés	295
— Eruptions furunculoides, folliculaires, acnéiformes de poussées au cours du traitement de la lèpre par la — mère	480
— Sur le traitement sulfoné de la lèpre. Devenir de la phénylpropyldiaminodiphényl— (— disubstituée) administrée <i>per os</i> dans l'organisme. Mode d'action	583
— Elimination de la — mère par le lait de femme. Conduite à tenir vis-à-vis de l'enfant issu de lépreux	699
— Sur le traitement sulfoné de la lèpre. Devenir de la diaminodiphényl—acétylsulfonamide (disulfone) administrée <i>per os</i> dans l'organisme	712
— Sur le traitement sulfoné de la lèpre. Devenir de la phénylpropyldiaminodiphényl—, — disubstituée administrée <i>per os</i> dans l'organisme	717
— Quelques remarques sur la sulfonothérapie dans la lèpre	757
Syndrome. Diagnostic étiologique difficile d'un cas mortel de — de Landry à Brazzaville	593
Syphilis. Action de l'huile de Chaulmoogra sur des lésions syphilitiques secondaires	173
— Conclusions tirées de l'emploi des réactions classiques pour le diagnostic de — dans le sang et les liquides céphalo-rachidiens normaux et pathologiques chez le noir africain.	316
— La réaction de Migliano-Cirera pour le séro-diagnostic de la —	702

T

Terramycine. Traitement des ulcères phagédéniques	181
— Note à propos du traitement de la dysenterie amibienne par la —	190
— Observations sur le traitement du pian par la —	176
— Premières guérisons de cas de peste pulmonaire par la —	701
Test. Sur l'emploi du — — diagnostic au B. C. G.	153
— cutané. Les — — dans l'étude des cinq rickettsioses majeures, typhus épidémique, typhus murin, fièvres du groupe bouton- neux-pourpré, fièvre Q, fièvres du groupe oriental.	632
Tétanos. Le — post-quinique.	329
Theilériose. Essais de traitement de la theilériose bovine à <i>Th. dispar</i> par le diéthylamino-4"-méthyl-1-butyl-amino-4-chloro- 7-quinoléine	604
Thiosemicarbazone. Le traitement de la lèpre par le — (T. B. 4).	300
<i>Thrombicula autumnalis</i> . L'observation d'un syndrome cutané dû aux morsures de — —	60
— <i>le gaci</i> . Mise en évidence de toxoplasmes sur souris inoculées avec des broyats de — — Marc André 1950, recueillis sur <i>Lemniscomys barbarus striatus</i> et sur <i>Myiomys cunninghami alberti</i> capturés en Oubangui- Chari	449
— <i>schongastia</i> . Contribution à l'étude des acariens des genres — — et <i>schongastiella</i> recueillis sur les ron- geurs de l'Oubangui-Chari (A. E. F.).	747
— <i>sicei</i> . Présence du — — Marc André 1950 sur les oiseaux piéteurs de l'Oubangui-Chari : <i>Gallus domesticus</i> , <i>Numida meleagris</i> et <i>Ptilopachus petrosus</i>	477
Toxoplasme. Mise en évidence de — sur souris inoculées avec des broyats de <i>Thrombicula le gaci</i> — Marc André 1950 — recueillis sur <i>Lemniscomys barbarus striatus</i> et sur <i>Myiomys cunninghami alberti</i> capturés en Ouban- gui-Chari	449
Toxoplasmose. — des vertébrés poïkilothermes. Unicité ou pluralité des espèces de toxoplasmes	539
Traitement. Sur le granulome ulcéreux des organes génitaux en Guyane française. Son — et son étiologie.	15
— Sur un cas d'ictère spirochétosique traité à la pénicilline.	24
— Etude expérimentale de l'activité antipaludique d'une 2-4-diamino-pyrimidine.	29
— — curatif du paludisme par une 2-4 diaminopyrimidine. Premiers résultats	33
— Le dibromhydrate d'amino-oxyconessine en thérapeu- tique de l'amibiase intestinale ou hépatique. Résultats obtenus.	86
— La vitaminothérapie E dans la lèpre. Névrites à troubles trophiques.	157

	PAGES
Traitement. La vitaminothérapie P. P. dans la lèpre (intolérance aux sulfones et réactions léprotiques)	461
— Action de l'huile de Chaulmoogra sur des lésions syphilitiques secondaires	473
— Observations sur le — du pian par la terramycine	476
— — des ulcères phagédéniques.	481
— La thérapie tissulaire suivant la méthode de Filatov dans le — des ulcères tropicaux des membres inférieurs	482
— Note à propos du — de la dysenterie amibienne par la terramycine	490
— — de l'amibiase par le direxiodé.	493
— Le — de la lèpre par le thiosemicarbazone (T. B. 4)	300
— Etude de l'action thérapeutique curative du diamidinodiphénoxypentane sur l'infection expérimentale à <i>Tr. gambiense</i> du rat	321
— La vitaminothérapie C dans la lèpre (formes tuberculoïdes réactionnelles)	443
— Premiers essais de — de l'amibiase en Indochine par l'acide P. sulfamido-o-amino-phénylarsinique	486
— Le — sulfoné peut modifier la réponse du test de Mitsuda chez les lépreux indifférenciés.	295
— Considérations sur un premier essai de — d'un cas de peste pulmonaire par la chloromycétine.	402
— Sur un cas de peste bubonique, avec début de septicémie, traité et guéri par la chloromycétine.	429
— Eruptions furonculoïdes, folliculaires, acnéiformes de poussées au cours du — de la lèpre par la sulfone-mère.	480
— Sur le — sulfoné de la lèpre. Devenir de la phénylpropyldiaminodiphénylsulfone (sulfone disubstituée) administrée <i>per os</i> dans l'organisme. Mode d'action	583
— Du — des nouveaux trypanosomés par le 3.854 R. P. ou Arsobal.	653
— A propos d'un cas de noma traité par la chloromycétine.	698
— Première guérison d'un cas de peste pulmonaire par la chloromycétine	699
— Premières guérisons de cas de peste pulmonaire par la terramycine	704
— Sur le — sulfoné de la lèpre. Devenir de la diaminodiphénylsulfone-acétylsulfonamide (disulfone) administrée <i>per os</i> dans l'organisme	742
— Sur le — sulfoné de la lèpre. Devenir de la phénylpropyldiaminodiphénylsulfone, sulfone disubstituée, administrée <i>per os</i> dans l'organisme	717
— Un cas de pian rebelle au bismuth, au mercure et à la pénicilline ayant guéri à la suite d'un — à l'huile de Chaulmoogra	733
— Quelques remarques sur la sulfonothérapie dans la lèpre.	757
— Emploi de la flavoquine dans le — du paludisme.	769
<i>Bull. Soc. Path. Ex.</i> ; n° 6, 1952.	54

	PAGES
Traitement. <i>Pl. berghei</i> et recherche de médicaments anti-paludiques.	776
— Etude de l'activité amœbicide expérimentale du bis- (p. arsonophénylamino)-1, 2-éthane (4 763 R. P.) . . .	782
— — de l'amibiase intestinale par le bis (p. arsonophényl- amino)-1-2-éthane (4.763 R. P.). Premiers résultats cliniques.	786
Triatome. Sur la présence de <i>Triatoma rubrofasciata</i> de Geer et sur son infection naturelle par <i>T. conorrhini</i> (Donovan) en Guadeloupe et en Guyane française	222
— Sur la cristallisation biologique du sang ingéré par les réduvidés du genre <i>Triatoma</i> (<i>T. infestans</i> Klug 1834), <i>T. megista</i> (Burmeister 1835), <i>T. rubrovaria</i> (Blan- chard 1843), <i>T. brasiliensis</i> (Neiva 1911)	326
Trypanosome. Sur la présence de <i>Triatoma rubrofasciata</i> de Geer et sur son infection naturelle par <i>T. conorrhini</i> (Donovan) en Guadeloupe et en Guyane française	222
— Les modalités de l'infection trypanosomienne observées chez les <i>Glossina caliginea</i> des gîtes à palétuviers de Douala	228
— Etude de l'action thérapeutique curative du diamidino- diphénoxyptane sur l'infection expérimentale à <i>Tr. gambiense</i> du rat.	321
— Action de l'antrycide sur les infections trypanoso- miennes des tsés-tsés.	451
— Valeur pratique de l'hémoculture comme moyen de diagnostic dans la trypanosomiase humaine à <i>T. gambiense</i>	503
— Etude par électrophorèse des fractions protéiques du sérum sanguin d'hommes et de cobayes infectés par des —	518
— Du traitement des nouveaux trypanosomés par le 3 854 R. P. ou Arsobal	653
Trypanosomiase. Le syndrome ganglionnaire chez l'Européen atteint de —	48
— Trypano-prévention chimiothérapique des zébus en A. O. F.	51
— La — en Oubangui-Chari. Le foyer de l'Ouham. Sa prophylaxie par la lomidine	235
— Sur le fond d'œil dans la — humaine.	357
Tuberculine. Etude de la cuti-réaction à la — en A. O. F.	336
Tuberculose. Etude clinique et radiologique de la — à Madagascar. I. Les lobites tuberculeuses en milieu malgache	408
— Note préliminaire sur les possibilités d'application de la méthode de Foley et Parrot à Madagascar.	424
— — à grossesse; à propos d'une observation curieuse	701
— Note préliminaire sur 3 cas de — traités par l'Isoni- cotinyl-Hydrazide	703

	PAGES
Typhus. Le — murin de l'Oubangui est grave; il mériterait le nom de tropical, son diagnostic peut être difficile; on peut y remédier par électrophorèse sur papier	306
— Les possibilités de diffusion d'une souche de — sporadique de type épidémique	350
— La forêt équatoriale doit elle être considérée comme une zone endémique des rickettsioses? Comportement des pygmées de la Lobaye, Oubangui-Chari, vis-à-vis des antigènes des — épidémique, murin, de la fièvre boutonneuse et de la fièvre Q	599
— Fièvre exanthématique du groupe — à tiques à Bobo-Dioulasso (Haute-Volta).	626
— Les test cutanés dans l'étude des cinq rickettsioses majeures, — épidémique, — murin, fièvres du groupe boutonneux-pourpré, fièvre Q, fièvres du groupe oriental.	632

U

Ulcère. La thérapie tissulaire suivant la méthode de Filatov dans le traitement des — tropicaux des membres inférieurs.	482
— Quelques observations et considérations sur les « ulcérations de la jambe » les plus fréquentes dans les tropiques et les subtropiques, avec description de deux ulcérations peu connues: <i>Macroulcus perstans</i> et <i>Ulcus tropicaloides</i>	273
— phagédénique. Traitement des — —	481
Urètre. A propos de la cure des fistules vésico-vaginales par transplantation des —	704
Urine. Flore bactérienne des infections urinaires.	439
Utérus (rupture de l'). Rupture utérine suturée. Césarienne 14 mois après	695
— A propos d'un cas de rupture utérine.	698

V

Vaccination. Note préliminaire sur les possibilités d'applications de la méthode de Foley et Parrot à Madagascar	424
— La — antipestique aviaire à Madagascar	700
Vaccine. Réactions post-vaccinales chez un enfant du premier âge	727
Variole. — sans éruption décelée par l'hémogramme	724
Vessie (calculs de la). D'étranges calculs vésicaux	704
Vietnam. Première identification au — de <i>Salmonella sendai</i> au cours d'une fièvre à allure pseudo-palustre.	579
— Exemples de la périodicité nocturne de <i>Wuchereria bancrofti</i> au Sud —	614
Vitamine. La vitaminothérapie E dans la lèpre. Névrites à troubles tropiques	457
— La vitaminothérapie P. P. dans la lèpre (intolérance aux sulfones et réactions léprotiques)	461
— La vitaminothérapie C dans la lèpre (formes tuberculoïdes réactionnelles)	443

TABLE ALPHABÉTIQUE PAR NOMS D'AUTEURS

	PAGES
A	
ABONNENG (E.) et ISSARTE (A.). Démographie en Guyane française. Structure de la population d'après le recensement de 1946.	261
ADAM (J. P.). Voir ROUBAUD (E.).	40
AIGLE (G.). Voir BRYGOO (E. R.).	614
ANDRÉ (L.), BEAUCHESNE (R.) et MONTAUFFIER (R. E.). Fièvre boutonneuse compliquée de rétinite.	310
ANSARI (N.) et FAGUIH (M.). Un nouveau milieu de culture pour <i>Leish-</i> <i>mania</i> .	43
AYITE (E.). Voir CAMAIN (R.).	396

B	
BAJOLET (M.), HEYRAUD (M.), PETIT (M.). Au sujet du traitement chirur- gical d'un kyste paradentaire étendu.	700
BARRAT (R.). Voir FLOCH (H.).	329
BAUGE (M.). Variole sans éruption décelée par l'hémogramme.	724
BAUP (G.). Voir LE GAC (P.).	12, 49
BAUSSAY (J.). Fièvres exanthématiques par morsures de tiques.	166
— Observations sur le traitement du pian par la terramycine.	176
— Traitement des ulcères phagédéniques.	181
BEAUCHESNE (R.). Voir ANDRÉ (L.).	310
BERGEON (P.). Peste bovine. Richesse en virus pestique des tissus nerveux et de la moelle osseuse de veaux atteints de peste bovine expérimentale.	148
— Existence en Indochine de la conjonctivite contagieuse des ruminants.	169
BERGOUNIOU (J. L.) et TRÉMOLIÈRES (J.). Contribution à l'étude de la dégénérescence graisseuse du foie chez le jeune enfant noir (Kwashiorkor).	113, 242
BESSEIGE (M.), COURDURIER (J.), TCHEKOFF (M.) et GUILLAUME (M.). A propos de 3 cas de salmonellose à <i>Typhi murium</i> .	706
BEYTOUT (M.). Quelques notes sur la filariose de Bancroft.	704
BIGUET (J.). Voir COUTELEN (F.).	463, 539
BIHEU (Mlle O.). Voir SCHNEIDER (J.).	29
— Voir MONTÉZIN (G.).	776
BLACHE (R.). Voir MONTESTRUC (E.).	300

	PAGES
BOIRON (H.). Sur l'emploi du test-diagnostic au B. C. G.	153
— Etude de la cuti-réaction à la tuberculine en A. O. F.	336
— Acquisitions récentes sur les puces domiciliaires de la ville de Dakar	688
BOITHIAS (M.). Voir TOULANT (P.)	811
BONNET (M.). Voir LACROIX (M.)	460
BOUILLAT (M.). Voir VEYRE (M.)	424
BREUIL (M.). Traitement de l'amibiase par le Direxiodé.	193
BRISOU (J.), MORICHAU-BEAUCHANT (J.), GIMENEZ (J.) et LENRIOT (A.). Flore bactérienne des infections urinaires	439
BRIZARD (H.). Voir GIROUD (P.)	313
BRUMPT (L.). Les possibilités de diffusion d'une souche de typhus sporadique de type épidémique (<i>Discussion</i>)	350
— Les gamontes des plasmodium humains : <i>P. vivax</i> et <i>P. falciparum</i>	734
BRYGOO (E. R.). Voir LAJUDIE (P. de).	45
BRYGOO (E. R.) et JAUREGUIBERRY (P. de.). Un cas de mélioiïdose pulmonaire	62
BRYGOO (E. R.) et AIGLE (G.). Exemples de la périodicité nocturne de <i>Wuchereria bancrofti</i> au Sud-Vietnam	614
BUCK (G.) et QUESNEL (J. J.). A propos de l'existence de la brucellose bovine à l'île Maurice. Possibilités de son introduction à Madagascar	401
BUCK (G.), COURDURIER (J.) et QUESNEL (J. J.). Infection naturelle à bacille de Yersin chez des cobayes et des lapins domestiques. La présence de cobayes, dans le clapier écarte-t-elle les rats?	425
BUCK (G.). Voir COURDURIER (J.)	602, 697
BUCK (G.), COURDURIER (J.), DOREL (M.) et QUESNEL (J.-J.). A propos de <i>Phlebotomus squamipleuris</i>	696
BUCK (G.) et QUESNEL (J.-J.). La vaccination antipestique aviaire à Madagascar	700
BURNOD (M.). A propos d'un foyer isolé de bilharziose intestinale à Madagascar	744

C

CALO (A.). Voir CORCOS (A.)	24
CAMAIN (R.), CHIOZZA (P.) et AYITE (E.). Epithélio sarcome du cuir chevelu. — Voir PAYET (M.)	396, 680
CAMAND (M.), CAMOU (M.) et VERCELLOTTI (M.). Le traitement de la dourine par la <i>p. p'</i> -diamidino-diphénoxy-pentane	608
CAMOU (M.), GRIMPRET (M.) et VERCELLOTTI (M.). Essais de traitement de la théllériose bovine à <i>Th. dispar</i> par le diéthylamino-4'-méthyl-4-butyl amino-4-chloro-7-quinoléine.	604
CAMOU (M.). Voir CAMAND (M.)	608
CANET (J.). Voir SCHNEIDER (J.)	33
CANET (J.) et GHESTIN (F.). Premiers essais de traitement de l'amibiase intestinale en Indochine par l'acide <i>p.</i> sulfamido- <i>o</i> -amino-phénylarsinique	486

CANET (J.) et FARINAUD (E.). Premiers essais de prophylaxie collective du paludisme en Indochine par la diamino 2-4 (chloro 4'phényl) 5-éthyl 6 pyrimidine (50-63 B. W. ou 4.753 R. P.).	645
CARDAIRE (G.). Voir GALLAIS (P.)	103
CASILE (M.) et SACCHARIN (M.). Sur un cas de lésions génitales lymphatico-veineuses dans la filariose de Bancroft	56
CASTELLANI (A.). Quelques observations et considérations sur les ulcérations de la jambe les plus fréquentes dans les tropiques et les subtropiques avec description de deux ulcérations peu connues : <i>Macroulcus perstans</i> et <i>Ulcus tropicaloïdes</i>	273
CECCALDI (J.). Du traitement des nouveaux trypanosomés par le 3.854 R. P. ou Arsobal.	652
CHASSIGNET (R.). Voir LE GAC (P.)	618
CHASTEL (M.). Voir COUDERT (J.)	740
CHIOZZA (P.). Voir CAMAIN (R.)	396
CISSOKO (M.). Voir MORNET (P.)	51
COLAS-BELCOUR (J.), NÉEL (R.) et VERVENT (G.). Contribution à l'étude de la transmission du spirochète de la fièvre récurrente malgache (<i>Borrelia duttoni</i>) par des <i>Ornithodoros moubata</i> de même origine.	69
COPIN (R.), JAME (P.) et MARTIN (J. R.). Emploi de la flavoquine dans le traitement du paludisme	769
CORCOS (A.), CALO (A.) et REZGALLAH (A.). Sur un cas d'ictère spirochéto-sique traité à la pénicilline.	24
— Un foyer épidémique de charbon bactérien en Oubangui-Chari (A. E. F.) (<i>Discussion</i>)	12
COSAR (Ch.). Etude de l'activité amœbicide expérimentale du bis-(p. arsonophénylamino) 1, 2-éthane (4.763 R. P.)	782
COSTEROUSSE (L.). Voir CROSNIER (R.)	86
COUDERT (J.) et CHASTEL (M.). Note sur la morphologie du <i>Plasmodium berghei</i> Vincke et Lips observé au microscope en contraste de phase	740
COURDURIER (J.). Voir BUCK (G.)	425, 696
COURDURIER (J.), BUCK (G.) et QUESNEL (J. J.). Recherches sur la « Q Fever » à Madagascar. 1 ^{re} note : recherches sérologiques.	602, 697
COURDURIER (J.) et RAHOERSON (R.). Intérêt des coprocultures après dessiccation dans le diagnostic des affections typhiques.	703
— Voir BESSEIGE (M.)	706
COUTELÉN (F.), BIGUET (J.), OBEZ (A.) et LE FRANÇOIS (R.). Remarques sur l'emploi contre l'oxyurose, de l'ester thymolique de l'acide N-isoamyl-carbamique	465
COUTELÉN (F.), BIGUET (J.), DOBY (J. M.) et DEBLOCK (St.). Toxoplasmose des vertébrés poikilothermes. Unicité et pluralité des espèces de toxoplasmes	539
CRESTE (M.). A propos d'un cinquième cas de grossesse abdominale près du terme	698
— Voir MERLAND (M.)	401

	PAGES
CRESTE (M.), MANCIOT (M.) et RAHARIJOANA (M.). Deux nouvelles grossesses abdominales opérées à la maternité de l'hôpital Principal . . .	696
CRESTE (M.) et RANDRIANANJA (M.). A propos de 100 césariennes trans- versales.	695
CRESTE (M.) et SYLVAIN (M.). Une nouvelle grossesse abdominale à terme	703
— Rupture utérine suturée. Césariennes 14 mois après.	695
CRESTE (M.), RANDRIANANJA (M.) et SYLVAIN (M.). A propos d'un cas de rupture utérine	698
CRESTE (M.), MANCIOT (M.), POULIC (M.) et RAHARIJOANA (M.). Etude clini- que et radiologique du bassin de la femme malgache.	702
CROS (R.). Voir GALLAIS (P.)	103
CROSNIER (R.), DARBON (A.), DUCOURNAU (P.) et COSTEROUSSE (L.). Le dibromhydrate d'amino-oxyconessine en thérapeutique de l'amibiase intestinale ou hépatique. Résultats obtenus	86

D

DARBON (A.). Voir CROSNIER (R.)	86
DEBLOCK (St.). Voir COUTELEN (F.)	539
DEJOU (L.). Guérison d'un œdème chronique éléphantiasique du membre inférieur par le débridement de l'anneau crural	217
DESCHIENS (R.). A propos de la création d'une fondation Charles NICOLLE	7
— Remarques sur les techniques modernes de montage rapide des insectes et l'utilisation des résines polyvinyliques micro- scopie (<i>Discussion</i>)	208
DIENG (C.). Voir LE GAC (P.)	292
DOBY (J. M.). Voir COUTELEN (F.)	539
DOREL (M.). Voir BUCK (G.)	696
DUBOIS (C.). Voir PELLISSIER (A.)	595
DUKOURNAU (P.). Voir CROSNIER (R.)	86
DUPOUX (R.). Voir SCHNEIDER (J.)	33, 799

E

EVENS (F.). Voir NEUJEAN (G.)	503
---	-----

F

FABIANI (G.), VARGUES (R.), GRELLET (P.), FULCHIRON (G.) et VERRAIN (Mme A.). Le paludisme expérimental du rat blanc à <i>Plasmodium ber- ghei</i>	524
FABRE-TESTE (R.). Voir MONTEL (M. L. R.)	173
FAGUIH (M.). Voir ANSARI (N.)	43
FARINAUD (E.). Voir CANET (J.)	645
FLOCH (H.). Sur le granulome ulcéreux des organes génitaux en Guyane française. Son traitement et son étiologie	15
— Sur la présence de <i>Triatoma rubrofasciata</i> de Geer et sur son infection naturelle par <i>T. conorrhini</i> (Donovan) en Guade- loupe et en Guyane française	222

	PAGES
FLOCH (H.). Conduite à tenir dans les réactions lépreuses	344
— « Monoliase » broncho-pulmonaire en Guyane française	620
— Quelques remarques sur la sulfonothérapie dans la lèpre	737
— Absès du foie amibiens et absès du foie microbiens	799
— Voir LE GAC (P.).	618
FLOCH (H.) et HORTH (R.). La vitaminothérapie E dans la lèpre. Névrites et troubles trophiques	157
— La vitaminothérapie P. P. dans la lèpre (Intolérance aux sulfones et réactions léprotiques).	161
FLOCH (H.) et BARRAT (R.). Le tétanos post-quinique.	329
FLOCH (H.) et SUREAU (P.). La vitaminothérapie C dans la lèpre (formes tuberculoïdes réactionnelles)	443
FLOCH (H.), LECUILLER (A.) et SUREAU (P.). Sur le traitement sulfoné de la lèpre. Devenir de la phénylpropyldiaminodiphénylsulfone (sulfone disubstituée) administrée <i>per os</i> dans l'organisme. Mode d'action	583
— Sur le traitement sulfoné de la lèpre. Devenir de la diaminodiphényl-sulfoneacétylsulfonamide (disulfone) administrée <i>per os</i> dans l'organisme.	712
— Sur le traitement sulfoné de la lèpre. Devenir de la phénylpropyldiaminodiphénylsulfone, sulfone disubstituée administrée <i>per os</i> dans l'organisme	717
FULCHIRON (G.). Voir FABIANI (G.)	524

G

GABRIEL (M.). Voir PIGANOL (M.).	705
GAILLARD (J. A.). Voir GIROUD (P.). 306, 350, 449, 632 et	763
GALLAIS (P.), CARDAIRE (G.), PLANQUES (L.), PRUVOST (A.), CROS (R.) et NABHOLTZ (M.). Les manifestations neuropsychiques de la sicklémie	103
GALLIARD (H.). Exemples de la périodicité nocturne de <i>Wuchereria bancrofti</i> au Sud Vietnam (<i>Discussion</i>)	614
GANZIN (M.), REBEYROTTE (P.), MACHEBEUF (M.) et MONTÉZIN (G.). Etude par électrophorèse des fractions protéiques du sérum sanguin d'hommes et de cobayes infectés par des trypanosomes	518
— Voir GIROUD (P.).	306
GHESTIN (F.). Voir CANET (J.).	486
GIMENEZ (J.). Voir BRISOU (J.).	439
GIRARD (G.). Présentation de radiographies (peste pulmonaire)	435
GIROUD (G.). Au sujet du procès-verbal (séance du 12 mars 1952) « Recherches sur la Q Fever à Madagascar »	436
— A propos des noms de la « Q Fever » et de son agent pathogène (<i>Discussion</i>)	578
— Voir LE GAC (P.). 49,	599
GIROUD (P.) et HON-CHANG-YASSEMI (M.). A propos de la fièvre Q et de sa diffusion dans le monde, sa constatation en Iran	23

	PAGES
GIROUD (P.), LE GAC (P.), GANZIN (M.) et GAILLARD (J. A.). Le typhus murin de l'Oubangui est grave; il mériterait le nom de tropical, son diagnostic peut être difficile; on peut y remédier par électrophorèse sur papier	306
GIROUD (P.), LE GAC (P.), BRIZARD (H.) et LAURENT (C). Comportement des séruins de divers animaux domestiques de l'Oubangui-Chari, vis-à-vis de l'antigène épidémique	313
GIROUD (P.) et GAILLARD (J. A.). Les possibilités de diffusion d'une souche de typhus sporadique de type épidémique	350
— Peut-on différencier les divers types de rickettsies par simple inoculation à l'animal et dans l'œuf?	763
GIROUD (P.), LE GAC (P.) et LE HÉNAFF (A.). Enquête épidémiologique comparative sur les rickettsioses chez les habitants de deux villages des savanes de l'Oubangui Chari, l'un situé sur une route de transit, l'autre éloigné de tout passage	447
GIROUD (P.), LE GAC (P.) et GAILLARD (J. A.). Mise en évidence de toxoplasmes sur souris inoculées avec des broyats de <i>Thrombicula le gaci</i> Marc André 1950, recueillis sur <i>Lemniscomys barbarus striatus</i> et sur <i>Myiomys cuninghami alberti</i> capturés en Oubangui-Chari	449
GIROUD (P.), LE GAC (P.), JADIN (J.) et GAILLARD (J. A.). Les tests cutanés dans l'étude des cinq rickettsies majeures: typhus épidémique, typhus murin, fièvres du groupe boutonneux-pourpré, fièvre Q, fièvres du groupe oriental	632
GOULESQUE (M.). La réaction de MIGLIANO-CIRERA pour le séro-diagnostic de la syphilis	702
GOURVIL (G.). Note préliminaire sur l'apparition d'une stomatite atypique contagieuse limitée à Nossi-Bé	705
GRELLET (P.). Voir FABIANI (G.)	524
GRENIER (P.) et TAUFFLIEB (R.). Remarques sur les techniques modernes de montage rapide des insectes et l'utilisation des résines polyvinyliques en microscopie.	208
GRIMPRET (M.). Voir CAMOU (M.)	604
GUILLAUME (M.). Voir BESSEIGE (M.)	706
GUILLIER (M.) et PIGANOL (M.). D'étranges calculs vésicaux.	704

H

HARANT (H.) et HUTTEL (W. et N.). Sur une cécidomyie accidentellement hématophage	200
HEYRAUD (M.). Voir BAJOLET (M.)	700
HONCHANG YASSEMI (M.). Voir GIROUD (P.)	23
HORTH (R.). Voir FLOCH (H.)	157, 161
HUTTEL (W. et N.). Un cératopogonide nouveau du Soudan français vulnérant pour l'homme (Dipt. <i>Heleidæ</i>)	472
— Voir HARANT (H.)	200

I

ISCHES (M.) et POULIC (M.). Hépatite suppurée et abcès du poumon au cours d'un traitement par électro-choc	701
ISCHES (M.), ROUERGUE (M.) et POULIC (M.). Note préliminaire sur 3 cas de tuberculose pulmonaire traités par l'Isonicotinyl-Hydrazide	703
ISSARTE (A.). Voir ABONNENC (E.).	261

J

JACOTOT (H.). Peste bovine. Richesse en virus pestique des tissus nerveux et de la moelle osseuse de veaux atteints de peste bovine expérimentale (<i>Discussion</i>).	148
— Existence en Indochine de la conjonctivite contagieuse des ruminants	172
JADIN (J.). Voir GIROUD (P.)	632
JAME (P.). Voir COPIN (R.)	769
JAUREGUIBERRY (P. DE). Voir BRYGOO (E.)	62
JONCHÈRE (H.), PFISTER (R.) et RIDET (J.). Fièvre exanthématique du groupe typhus à tiques à Bobo-Dioulasso (Haute-Volta)	626

L

LACROIX (M.), MAZZUCA (M.) et BONNET (M.). Chloriguane et prophylaxie antimalarique dans deux villages de Kabylie	460
LAJUDIE (P. DE), PORTE (L.) et BRYGOO (E. R.). Sur un cas de kala-azar et de mélioïdose observé en Indochine	45
LALANNE (A.). Voir MORNET (P.)	51
LAMBAULT (Mlle E.). Voir LAMY (L.)	186
LAMBERTON (M.). Voir MERCIER (S.)	705
LAMY (L.) et LAMBAULT (Mlle E.). Milieu type pour la culture des protozoaires parasites des voies digestives. Intérêt du point de vue du diagnostic coprologique	186
LAPEYSSONIE (L.). Conclusions tirées de l'emploi des réactions classiques pour le diagnostic de la syphilis dans le sang et les liquides céphalo-rachidiens normaux et pathologiques chez le noir africain.	316
LAUNOY (L.). Etude de l'action curative du diamidinodiphénoxyptane sur l'infection expérimentale à <i>Tr. gambiense</i> du rat II. Comportement d'animaux antérieurement guéris d'une trypanosomose, à l'inoculation, retardée, du trypanosome homologue.	321
LAURENT (C.). Voir GIROUD (P.)	313
LAVERDE (A.). La leishmaniose américaine dans les hôpitaux de Bogota (Colombie).	79
LECUILLER (A.). Voir FLOCH (H.)	583, 712, 717
LEFRANÇOIS (R.). Voir COUTELEN (F.).	465

LE GAC (P.). Deux nouvelles espèces d'acariens en Oubangui-Chari (A. E. F.) : <i>Schöngastia oubanguiana</i> Marc André 1950 et <i>Schöngastiella caeca</i> Marc André 1950	196
— Présence de <i>Thrombicula sicei</i> Marc André 1950, sur les oiseaux piéteurs de l'Oubangui-Chari : <i>Gallus domesticus</i> , <i>Numida meleagris</i> et <i>Ptilopachus petrosus</i>	477
— Considérations sur le rôle du facteur hygrométrique dans l'étiologie du pian en Oubangui-Chari (A. E. F.)	731
— Un cas de pian rebelle au bismuth, au mercure et à la pénicilline, ayant guéri à la suite d'un traitement à l'huile de Chaulmoogra	733
— Contribution à l'étude des acariens des genres <i>Thrombicula</i> , <i>Schöngastia</i> et <i>Schöngastiella</i> recueillis sur les rongeurs de l'Oubangui-Chari (A. E. F.)	747
— Voir MONTEL (M. L. R.)	173
— Voir GIROUD (P.)	306, 313, 447, 449, 632
LE GAC (P.) et BAUP (G.). Un foyer épidémique de charbon bactérien en Oubangui-Chari	12
LE GAC (P.), GIROUD (P.), LE HÉNAFF (A.) et BAUP (G.). Epidémie familiale de rickettsiose varicelliforme dans un village de l'Oubangui-Chari (A. E. F.)	49
LE GAC (P.) et ZIEGLER (P.). La trypanosomiase en Oubangui-Chari. Le foyer de l'Ouham. Sa prophylaxie par la lomidine.	235
LE GAC (P.), ROUBY (M.) et DIENG (C.). Symptomatologie amarile dans un cas d'hépatonéphrite pneumococcique observé chez une indigène de l'Oubangui-Chari. Difficultés du diagnostic	292
LE GAC (P.), GIROUD (P.) et LÉMAIGRE (Ch.). La forêt équatoriale doit-elle être considérée comme une zone endémique des rickettsioses? Comportement des pygmées de la Lobaye (Oubangui-Chari) vis-à-vis des antigènes des typhus épidémiques, murin, de la fièvre boutonneuse et de la fièvre Q	599
LE GAC (P.), FLOCH (H.) et CHASSIGNET (R.). Présence de <i>Phlebotomus (Larroussius) perniciosus</i> Newstead 1914 et de <i>Phlebotomus (Larroussius) ariasi</i> Tonnoir 1924 à la Théoule (Alpes-Maritimes)	618
LE HÉNAFF (A.). Voir LE GAC (P.)	19
LE HÉNAFF (A.). Voir GIROUD (P.)	447
LEMAIGRE (Ch.). Voir LE GAC (P.)	599
LENRIOT (A.) Voir BRISOU (J.)	439
LEPAGE (M.). Sur l'état actuel de la santé publique à Madagascar. Orientation future de l'action sanitaire	427

M

MACHEBEUF (M.). Voir GANZIN (M.)	518
MAC CRUMB (M.). Voir MERCIER (S.)	699, 701
MAILLOT (L.). Voir ROUBAUD (E.)	206, 228
MANCIOT (M.). Voir CRESTE (M.)	696, 702
MARTIN (J. R.). Voir COPIN (R.)	769

	PAGES
MAUZÉ (J.). <i>Larva migrans</i> en Guadeloupe	612
MAZZUCA (M.). Voir LACROIX (M.).	460
MERCIER (S.). — Considérations sur un premier essai de traitement d'un cas de peste pulmonaire par la chloromycétine.	402
— Prophylaxie du paludisme à Tananarive au moyen d'insecticides de contact : premiers résultats	408
— La prophylaxie de la peste au moyen des insecticides organiques de synthèse à Tananarive : premiers résultats	409
— Sur un cas de peste bubonique, avec début de septicémie, traité et guéri par la chloromycétine.	429
MERCIER (S.) et MAC CRUMB (M.). Première guérison d'un cas de peste pulmonaire par la chloromycétine	699
— Premières guérisons de cas de peste pulmonaire traitées par la terramycine	701
MERCIER (S.) et LAMBERTON (M.). Considérations sur la rage canine et ses incidences humaines à Tananarive	705
MERLAND (M.) et CRESTE (M.). Recherche de l'élimination de la nivaquine et son dosage dans le lait de femme	401
MERLAND (M.). Voir TOUZIN (M.).	699
MONTAUFFIER (R. E.). Voir ANDRÉ (L.).	310
MONTÉL (M. L. R.). Eruptions tuberculoïdes, folliculaires, acnéiformes de poussées au cours du traitement de la lèpre par la sulfonamide	480
— Lèpres nerveuses pures dermatologiquement asymptomatiques. Lèpres minimales. Précession des lésions nerveuses sur les symptômes cutanés	749
MONTÉL (M. L. R.), LE GAC (P.) et FABRE-TESTE (R.). Action de l'huile de Chaulmoogra sur des lésions syphilitiques secondaires	473
MONTESTRUC (E.). Le syndrome ganglionnaire chez l'Européen atteint de trypanosomiase	48
MONTESTRUC (E.) et SAINT-CYR (Ch.). La thérapie tissulaire dans le traitement des ulcères tropicaux des membres inférieurs	482
MONTESTRUC (E.) et BLACHE (R.). Le traitement de la lèpre par le thiosemicarbazone (T. B. 4)	300
MONTÉZIN (G.). Voir SCHNEIDER (J.).	29, 776
MONTÉZIN (G.). Voir GANZIN (M.).	518
MORICHAU-BEAUCHANT (J.). Voir BRISOU (J.).	439
MORNET (P.), LALANNE (A.) et CISSOKO (M.). Trypano-prévention chimiothérapique des zébus en A. O. F.	51

N

NABHOLTZ (M.). Voir GALLAIS (P.).	403
NÉEL (R.). Voir COLAS-BELCOUR (J.).	69
NEUJEAN (G.) et EVENS (F.). Valeur pratique de l'hémoculture comme moyen de diagnostic dans la trypanosomiase humaine à <i>T. gambiense</i>	503
NOURY (M.). Recherches comparatives sur la diffusion des rickettsies sur le cobaye	721

O

OBEZ (A.). Voir COUTELEN (F.).	46
--	----

P

PAYET (M.) et CAMAIN (R.). Pneumopathie aiguë à <i>S. hæmatobium</i>	680
PELLISSIER (A.) et TRINQUIER (E.). Existence à Brazzaville du virus de l'ictère épidémique d'Oubangui. Rôle des moustiques dans sa transmission	304
PELLISSIER (A.). Voir ROUSSELOT (R.).	560
PELLISSIER (A.) et TRINQUIER (E.). Le diagnostic de laboratoire de l'ictère épidémique à virus de l'A. E. F.	592
PELLISSIER (A.), SAINT-ETIENNE (J.), TRINQUIER (E.) et DUBOIS (C.). Diagnostic étiologique difficile d'un cas mortel de syndrome de Landry à Brazzaville	595
PETIT (M.). Voir BAJOLET (M.).	700
PFISTER (R.). Répartition et fréquence des filarioses en Haute-Volta et en particulier dans la région de Bobo-Dioulasso	92
PFISTER (R.). Voir JONCHÈRE (H.).	626
PHILIP (C. B.). A propos des noms de la « Q Fever » et de son agent pathogène	576
PICK (F.). L'observation d'un syndrome cutané dû aux morsures de <i>Thrombicula autumnalis</i>	60
PICK (F.). Sur la cristallisation biologique du sang ingéré par des réduvidés du genre <i>Triatoma</i> (<i>T. infestans</i> Klug 1834), <i>T. megista</i> (Burmeister 1835), <i>T. rubrovaria</i> Blanchard 1843), <i>T. brasiliensis</i> (Neiva 1944)	326
PIÉRAERTS (G.). Sur le fond d'œil dans la trypanosomiase humaine	357
PIGANIOL (M.). Voir GUILLIER (M.).	704
PIGANIOL (M.) et RAZAFINDRALAMBO (M.). A propos de la cure des fistules vésico-vaginales graves par transplantation des uretères	704
PIGANIOL (M.), RAHARISON (M.), RAKOTO (M.) et GABRIEL (M.). Maladie de Recklinghausen cutanée avec lésions du fond de l'œil	705
PLANQUES (L.). Voir GALLAIS (P.).	103
POISSON (M.). Présentation du foie d'un chat, mort d'ictère.	702
PORTE (L.). Voir LAJUDIE (P. DE).	45
POULIC (M.). Voir ISCHES (M.).	704, 703
— Voir CRESTE (M.).	702
PRUVOST (A.). Voir GALLAIS (P.).	103

Q

QUESNEL (J.-J.). Voir BUCK (G.).	401, 425, 696, 700
— Voir COURDURIER (J.).	602, 697

R

RABOISSON (M.). Voir TCHEKOFF (D.).	699
RAGEAU (J.). Voir ROUBAUD (E.).	40, 206

	PAGES
RAHARIJOANA (M.). Voir CBESTE (M.)	696, 702
RAHARISON (M.). Voir PIGANIOI (M.)	703
RAHOERSON (R.). Voir COURDURIER (J.)	703
RAJAONARIVÉLO (M.). Voir VEYRE (M.)	408, 701
RAJONSON (M.). Sur un cas de noma traité par la chloromycétine	698
RAKOTO (M.). Voir PIGANIOI (M.)	703
RAMIANDRASOA (M.). Voir TRENDEL (Mme)	706
RANDRIANANJA (M.). Voir CRESTE (M.)	695, 698
RATIAIVÉLO (M.). Voir VEYRE (M.)	408
RATSIVALAKA (M.). Voir VEYRE (M.)	408
REBEYROTTE (P.). Voir GANZIN (M.)	518
REZGALLAH (A.). Voir CORCOS (A.)	24
RIDET (J.). Voir JONCHÈRE (H.)	626
RIOU (M.). Présentation d'ouvrage	147
— Premiers essais de traitement de l'amibiase intestinale en Indochine par l'acide <i>p.</i> sulfamido- <i>o</i> -amino-phénylarsinique (<i>Discussion</i>)	486
ROMAN (E.) et SICART (M.). Sur quelques cératopogonides piqueurs de France et de Tunisie	202
ROUBAUD (E.). Nécrologie : Mme E. DELANOË	6
ROUBAUD (E.). La <i>Glossina palpalis</i> des zones côtières à palétuviers de Douala (Cameroun français)	389
— Action de l'antricyde sur les infections trypanosomiennes des tsés-tsés	451
— Fécondation et reproduction en insectarium du culicide eurygame <i>Theobaldia annulata</i> Schr.	469
— Présentation d'ouvrage	709
ROUBAUD (E.), RAGEAU (J.) et ADAM (J. P.). Pupa de <i>Glossina palpalis</i> Aust.	10
ROUBAUD (E.), MAILLOT (L.) et RAGEAU (J.). Infection naturelle de <i>Glossina caliginea</i> dans les gîtes à palétuviers de Douala (Cameroun français).	206
ROUBAUD (E.) et MAILLOT (L.) Les modalités de l'infection cyclique trypanosomienne observées chez les <i>Glossina caliginea</i> des gîtes à palétuviers de Douala.	228
ROUBY (M.). Voir LE GAC (P.)	229
ROUERGUE (M.). Voir ISCHES (M.)	703
ROUSSELOT (R.) et PELLISSIER (A.). Pathologie du gorille	565

S

SACCHARIN (H.). Voir CASILE (M.)	56
SAINT-CYR (Ch.). Voir MONTESTRUC (E.)	182
SAINT-ÉTIENNE (J.). Voir PELLISSIER (A.)	595
SAUGRAIN (J.). Première identification au Vietnam de <i>Salmonella sendai</i> au cours d'une fièvre à allure pseudo-palustre	579
— Quatre cas de rage humaine	587

	PAGES
SCHNEIDER (J.), MONTÉZIN (G.) et BIHEU (Mlle O.). Etude expérimentale de l'activité antipaludique d'une 2-4 diaminopyrimidine	29
SCHNEIDER (J.), MONTEZIN (G.) et BIHEU (O.). <i>Pl. berghei</i> et recherche de médicaments antipaludiques	776
SCHNEIDER (J.), CANET (J.) et DUPOUX (R.). Traitement curatif du paludisme par une 2-4 diaminopyrimidine. Premiers résultats	33
SCHNEIDER (J.) et DUPOUX (R.). Traitement de l'amibiase intestinale par le bis-(p. arsonophénylamino) 1-2 éthane (4.763 RP). Premiers résultats cliniques	786
SCHWETZ (J.). Nomenclature simplifiée des mollusques africains vecteurs de bilharzioses. Suggestions pour une discussion raisonnée sur une future classification	381
SICART (M.). Voir ROMAN (E.).	202
SICÉ (A.). Le syndrome ganglionnaire chez l'Européen atteint de trypanosomiase (<i>Discussion</i>).	48
— Valeur pratique de l'hémoculture comme moyen de diagnostic dans la trypanosomiase humaine à <i>Tr. gambiense</i> (<i>Discussion</i>)	503
— Réactions post-vaccinales chez un enfant du premier âge	727
SMIT (F. G. A. M.) et TOUMANOFF (C.). Description d'une nouvelle espèce de puce du genre <i>Ancistropsylla</i> (Toumanoff et Fuller 1947) avec quelques remarques sur la position taxonomique de ce genre	554
SMIT (F. G. A. M.). Voir TOUMANOFF (C.).	560
SUREAU (P.). Voir FLOCH (H.).	443, 583, 712, 717
SYLVAIN (M.). Voir CRESTE (M.).	693, 698, 703

T

TAUFFLIEB (R.). Voir GRENIER (P.).	208
TCHEKOFF (D.). Sur un cas de maladie du Dupuytren amélioré par la thérapeutique tissulaire.	697
TCHEKOFF (D.), RABOISSON (M.) et TOUZIN (M.). Absès du foie chez un Européen nouvellement arrivé à Tananarive	699
TCHEKOFF (M.). Voir BESSEIGE (M.).	706
TISSEUIL (J.). Eruptions tuberculoïdes, folliculaires, acnéiformes de poussées au cours du traitement de la lèpre par la sulfonamide (<i>Discussion</i>)	480
— Correspondance.	710
TOULANT (P.) et BOITHIAS (R.). Le segment antérieur de l'œil dans l'onchocercose.	811
TOUMANOFF (C.). La diganose du genre <i>Ancistropsylla</i> (<i>siphonaptera</i>) d'Extrême-Orient.	475
TOUMANOFF (C.). Voir SMIT (F. G. A. M.).	554
TOUMANOFF (C.) et SMIT (F. G. A. M.). La redescription d' <i>Ancistropsylla roubaudi</i> Toumanoff et Fuller 1947	560
TOUZIN (M.). Voir TCHEKOFF (D.).	699

TOUZIN (M.) et MERLAND (M.). Elimination de la sulfone mère par le lait de femme. Conduite à tenir vis-à-vis de l'enfant issu de lépreux.	699
TRÉMOLIÈRES (J.). Voir BERGOUNIOU (J. L.)	113, 242
TRENDEL (Mme) et RAMIANDRASOA (M.). Infection à <i>Salmonella anatum</i>	706
TRINQUIER (E.). Voir PELLISSIER (A.).	593, 595

V

VARGUES (R.). Etude de la résistance de <i>Plasmodium berghei</i> aux basses températures.	456
VARGUES (R.). Voir FABIANI (G.)	524
VERAIN (Mme A.). Voir FABIANI (G.).	524
VERCELOTTI (M.). Voir CAMOU (M.)	604
VERCELOTTI (M.). Voir CAMAND (M.)	608
VERMEIL (C.). Contribution à l'étude d'un biotype tunisien du moustique commun, <i>Culex pipiens</i> L.	546
VERVENT (G.). Voir COLAS-BELCOUR (J.).	69
VEYRE (M.), RATSIVALAKA (M.), RAJAONARIVelo (M.) et RATIARIVelo (M.). Etude clinique et radiologique de la tuberculose à Madagascar. I. Les lobites tuberculeuses en milieu malgache	408
VEYRE (M.) et BOUILLAT (M.). Note préliminaire sur les possibilités d'application de la méthode de Foley et Parrot à Madagascar.	424
VEYRE (M.) et RAJAONARIVelo (M.). Tuberculose et grossesse; à propos d'une observation curieuse.	701
VIELLE (A.). Note à propos du traitement de la dysenterie amibienne par la terramycine	190

Z

ZIÉGLER (P.). Voir LE GAC (P.)	235
--	-----

Le Gérant : G. MASSON

DÉPÔT LÉGAL : 1952, 4^e TRIMESTRE, N° D'ORDRE 1468, MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS, PARIS.
BARNÉOUD FRÈRES ET C^{ie}, IMPRIMEURS (31.0566). LAVAL, N° 2661. — 1-1953.